

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Evaluación de los niveles plasmáticos de ropivacaína tras la
realización de un bloqueo BRILMA. Comparación de sus
efectos electrofisiológicos con niveles tóxicos en un modelo
experimental porcino**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Olalla Varela García

Directores

Matilde Zaballos García
M^a José Anadón Baselga
Óscar Quintela Jorge

Madrid

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA LEGAL, PSIQUIATRÍA
Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**



**Evaluación de los niveles plasmáticos de
ropivacaína tras la realización de un bloqueo
BRILMA. Comparación de sus efectos
electrofisiológicos con niveles tóxicos en un
modelo experimental porcino**

**TESIS DOCTORAL
OLALLA VARELA GARCÍA
Madrid, 2019**

**DIRECTORES:
MATILDE ZABALLOS GARCÍA
M^a JOSÉ ANADÓN BASELGA
ÓSCAR QUINTELA JORGE**



U N I V E R S I D A D
COMPLUTENSE
M A D R I D

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña. Olalla Varela García,
estudiante en el Programa de Doctorado Ciencias Médico-Quirúrgicas,
de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de
Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y
titulada:

Evaluación de los niveles de ropivacaína tras la realización de un bloqueo BRILMA. Comparación de sus
efectos electrofisiológicos con niveles tóxicos en un modelo experimental porcino.

y dirigida por: Dña. María José Anadón Baselga, Dña. Matilde Zaballos García y D. Óscar Quintela
Jorge

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a 6 de noviembre de 2019

Fdo.: _____

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en
la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

DIRECTORES DE LA TESIS:

DRA. MATILDE ZABALLOS GARCÍA

PROFESORA ASOCIADA DE CIENCIAS DE LA SALUD

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA LEGAL, PSIQUIATRÍA Y
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

DRA. M^a JOSÉ ANADÓN BASELGA

PROFESORA TITULAR DE CIENCIAS DE LA SALUD

**JEFE DE DEPARTAMENTO DE MEDICINA LEGAL,
PSIQUIATRÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

ÓSCAR QUINTELA JORGE

PROFESOR ASOCIADO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA LEGAL, PSIQUIATRÍA Y
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Dña. **MATILDE ZABALLOS GARCÍA**, profesora asociada del Departamento de Medicina Legal, Psiquiatría y Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, Dña. **Mª JOSÉ ANADÓN BASELGA**, profesora titular y directora del Departamento de Medicina Legal, Psiquiatría y Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y D. **ÓSCAR QUINTELA JORGE**, profesor asociado del Departamento de Medicina Legal, Psiquiatría y Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

CERTIFICAN:

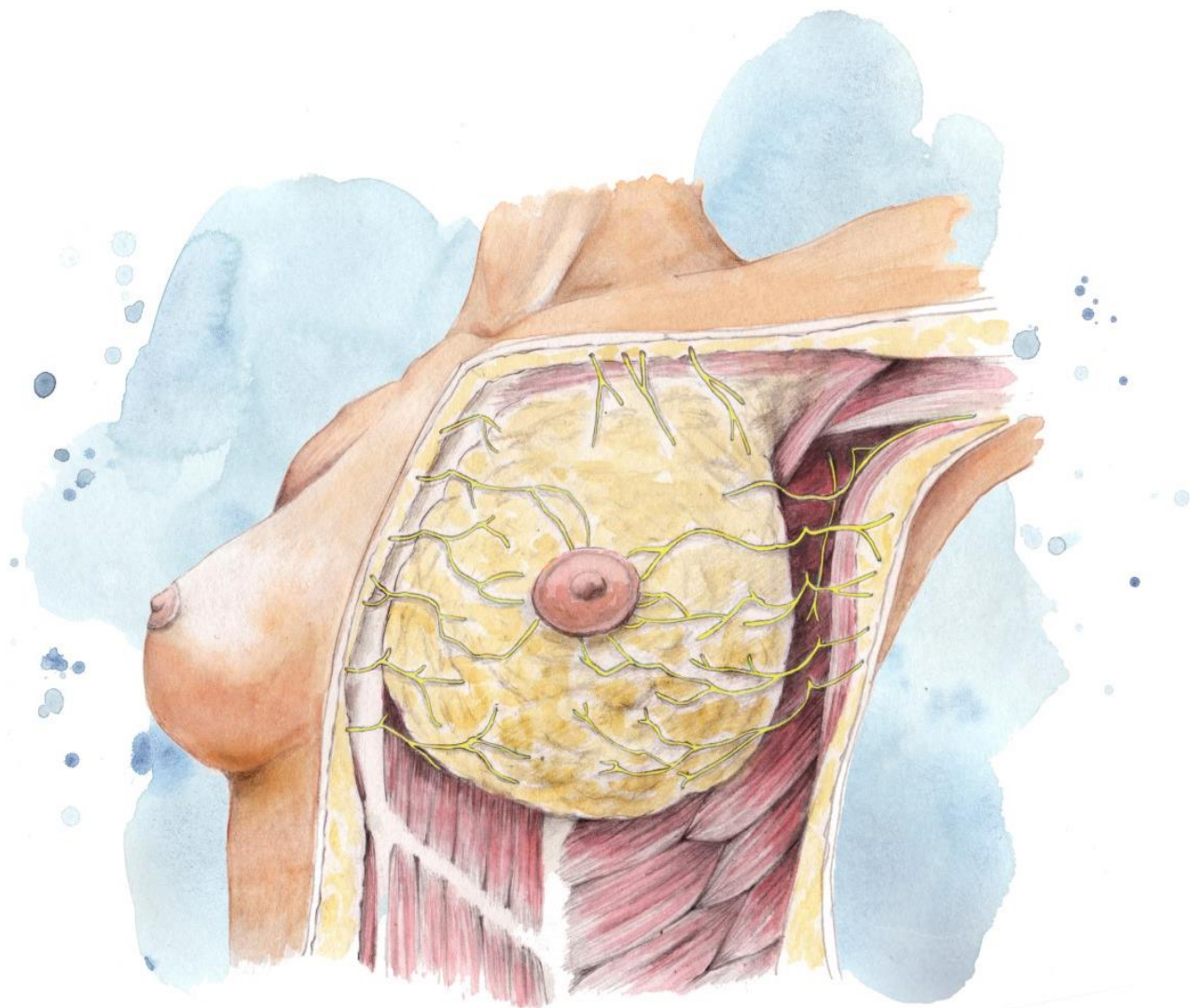
Que Dña. Olalla Varela García, ha realizado bajo nuestra dirección y asesoramiento el presente trabajo titulado: **“Evaluación de los niveles plasmáticos de ropivacaína tras la realización de un bloqueo BRILMA. Comparación de sus efectos electrofisiológicos con niveles tóxicos en un modelo experimental porcino”**, el cual consideramos que reúne las condiciones y la calidad científica deseadas para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que así conste, expedimos el presente informe en Madrid a cinco de noviembre de dos mil diecinueve.

Fdo: M. Zaballos García

Fdo: M.J. Anadón Baselga

Fdo: Ó. Quintela Jorge



A Jose y a Manu

AGRADECIMIENTOS:

A Matilde, por su generosidad infinita, dedicación y confianza.

A María José Anadón y a Óscar Quintela, por acogerme bajo su dirección.

A todo el equipo del experimental: Arturo, Nacho, Sergio, Raúl, Ramiro, Marta, Alicia, estudiantes...por su disposición y por hacer cortas las largas tardes de BRILMA.

A la ilustradora científica y gran amiga Clara Cerviño, por hacer fácil lo difícil y por su perenne disponibilidad.

A mis padres, por enseñarme a vivir con constancia, dedicación y libertad.

A mis pacientes, principal motivación y objetivo de todos mis esfuerzos día tras día.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	19
RESUMEN, SUMMARY.....	23
1. INTRODUCCIÓN.....	35
1.1. TÉCNICAS ANESTÉSICAS LOCORREGIONALES EN LA CIRUGÍA DE LA MAMA.....	35
1.1.1. GENERALIDADES.....	35
1.1.2. ANATOMÍA DE LA MAMA.....	41
1.1.3. BLOQUEOS DE LA PARED TORÁCICA INDICADOS EN CIRUGÍA DE LA MAMA.....	43
1.1.3.1. BLOQUEO INTERPECTORAL.....	43
1.1.3.2. BLOQUEO PECTORAL MODIFICADO.....	44
1.1.3.3. BLOQUEO DE LAS RAMAS CUTÁNEAS ANTERIORES DE LOS NERVIOS INTERCOSTALES.....	45
1.1.3.4. BLOQUEO DEL PLANO DEL SERRATO.....	45
1.1.3.5. BLOQUEO DEL ELEVADOR DE LA ESPINA.....	46
1.1.3.6. BLOQUEO ROMBOIDAL – INTERCOSTAL.....	46
1.1.3.7. BLOQUEO DE LAS RAMAS INTERCOSTALES EN LÍNEA MEDIO AXILAR.....	47
1.2. ANESTÉSICOS LOCALES.....	51
1.2.1. GENERALIDADES.....	51
1.2.2. ESTRUCTURA Y CLASIFICACIÓN.....	51
1.2.3. SOLUBILIDAD Y POTENCIA.....	53
1.2.4. LATENCIA Y pKa.....	53
1.2.5. CAPACIDAD DE FIJACIÓN A PROTEÍNAS Y TOXICIDAD.....	54
1.2.6. FARMACOCINÉTICA.....	55
1.2.7. MECANISMO DE ACCIÓN.....	57
1.2.8. ACCIONES FARMACOLÓGICAS.....	59
1.2.9. TOXICIDAD SISTÉMICA.....	59

1.3.	ROPIVACAÍNA.....	69
1.3.1.	MECANISMO DE ACCIÓN.....	70
1.3.2.	FARMACODINAMIA.....	70
1.3.3.	FARMACOCINÉTICA.....	71
1.3.4.	TOLERABILIDAD.....	71
1.3.5.	APLICACIÓN CLÍNICA.....	72
1.3.6.	ROPIVACAÍNA PROLIPOSOMAL.....	74
1.4.	TOXICIDAD DE LA ROPIVACAÍNA.....	74
1.4.1.	TOXICIDAD NEUROLÓGICA DE LA ROPIVACAÍNA.....	74
1.4.2.	TOXICIDAD CARDIOVASCULAR DE LA ROPIVACAÍNA.....	75
1.5.	NIVELES DE ROPIVACAÍNA EN LA ANESTESIA LOCORREGIONAL DE LA CIRUGÍA DE MAMA.....	80
1.6.	MODELOS ANIMALES PARA EL ESTUDIO DE LAS TÉCNICAS DE ANESTESIA LOCORREGIONAL.....	82
1.7.	ANATOMÍA DEL CERDO.....	83
	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	87
	HIPÓTESIS.....	93
	OBJETIVOS.....	97
2.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	101
2.1.	LEGISLACIÓN.....	103
2.2.	MATERIAL.....	104
2.3.	MÉTODOS. DISEÑO EXPERIMENTAL.....	105
2.4.	PROTOCOLO DE ESTUDIO.....	111

2.4.1. PROTOCOLO DE ESTUDIO EN EL GRUPO EXPERIMENTAL BRILMA.....	111
2.4.1.1. PROTOCOLO ANESTÉSICO.....	111
2.4.1.2. TÉCNICA DEL BLOQUEO BRILMA.....	113
2.4.2. PROTOCOLO DE ESTUDIO EN EL GRUPO EXPERIMENTAL DE DOSIS TÓXICA.....	114
2.5. DESCRIPCIÓN DE LOS PROTOCOLOS DEL ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO.....	115
2.6. DESCRIPCIÓN DE LOS PARÁMETROS Y MEDIDAS ELECTROCARDIOGRÁFICAS Y ELECTROFISIOLÓGICAS.....	116
2.7. DETERMINACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE ROPIVACAÍNA.....	121
2.8. EVALUACIÓN DE LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS.....	122
2.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	123
3. RESULTADOS.....	125
3.1. RESULTADOS DEL GRUPO EXPERIMENTAL BRILMA.....	127
3.1.1. RESULTADOS GENERALES DEL GRUPO EXPERIMENTAL BRILMA.....	127
3.1.2. RESULTADOS GASOMÉTRICOS, IONES Y HEMATOCRITO DEL GRUPO EXPERIMENTAL BRILMA.....	128
3.1.3. RESULTADOS HEMODINÁMICOS DEL GRUPO EXPERIMENTAL BRILMA.....	129
3.1.4. RESULTADOS DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE ROPIVACAÍNA DEL GRUPO EXPERIMENTAL BRILMA.....	131
3.1.5. RESULTADOS ELECTROFISIOLÓGICOS DEL GRUPO EXPERIMENTAL DOSIS TÓXICA DE ROPIVACAÍNA.....	134

3.2. RESULTADOS DEL GRUPO EXPERIMENTAL DE DOSIS TÓXICA DE ROPIVACAÍNA.....	139
3.2.1. RESULTADOS GENERALES DEL GRUPO EXPERIMENTAL DOSIS TÓXICA DE ROPIVACAÍNA.....	139
3.2.2. RESULTADOS GASOMÉTRICOS, IONES Y HEMATOCRITO DEL GRUPO EXPERIMENTAL DOSIS TÓXICA DE ROPIVACAÍNA.....	139
3.2.3. RESULTADOS HEMODINÁMICOS DEL GRUPO EXPERIMENTAL DOSIS TÓXICA DE ROPIVACAÍNA.....	140
3.2.4. RESULTADOS DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE ROPIVACAÍNA DEL GRUPO EXPERIMENTAL DOSIS TÓXICA DE ROPIVACAÍNA.....	145
3.2.5. RESULTADOS ELECTROFISIOLÓGICOS DEL GRUPO EXPERIMENTAL DOSIS TÓXICA DE ROPIVACAÍNA.....	147
3.2.6. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS ELECTROFISIOLÓGICOS DEL GRUPO EXPERIMENTAL BRILMA CON EL GRUPO DE DOSIS TÓXICA DE ROPIVACAÍNA.....	152
4. DISCUSIÓN.....	159
4.1. PRINCIPALES HALLAZGOS.....	160
4.2. NIVELES DE ROPIVACAÍNA EN BLOQUEOS NERVIOSOS DE PARED TORÁCICA Y BLOQUEOS FASCIALES. COMPARACIÓN CON LOS NIVELES OBTENIDOS EN EL BLOQUEO BRILMA.....	160
4.3. EFECTOS EN EL SISTEMA DE CONDUCCIÓN CARDÍACO DE LA ROPIVACAÍNA EN DOSIS UTILIZADAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.....	170
4.4. EFECTOS DE LAS CONCENTRACIONES DE ROPIVACAÍNA EN DOSIS TÓXICA EN EL SISTEMA DE CONDUCCIÓN CARDÍACO.....	173

5. LIMITACIONES.....	179
6. CONCLUSIONES.....	183
7. BIBLIOGRAFÍA.....	187
8. ANEXOS.....	201

LISTADO DE ABREVIATURAS

AH: intervalo aurícula-haz de His
AL: anestésico local
AR: anestesia regional
AV: intervalo auriculo-ventricular
BNP: bloqueo de nervio periférico
BPV: bloqueo paravertebral
BRCA: bloqueo de las ramas cutáneas anteriores de los nervios intercostales
BRI: bloqueo romboidal-intercostal
BRILMA: bloqueo de ramas intercostales en línea media axilar
°C: grado centígrado
Ca ²⁺ : calcio
CAM: concentración alveolar mínima
cm: centímetros
C _{max} : concentración máxima
ECG: electrocardiograma
ESP: bloqueo del músculo erector de la espina
EVLW: agua extravascular pulmonar
FC: frecuencia cardíaca
F: french
G: gauges
GC: gasto cardíaco
GEDV: volumen global al final de la diástole
h: horas
Hz: hercios
HV: intervalo haz de His-ventrículo
IC: índice cardíaco
IDC: índice de función cardíaca
IRVS: índice de resistencias vasculares sistémicas
iv: intravenoso
K ⁺ : potasio
Kg: kilogramos
kPa: kilopascales
l: litros
lpm: latidos por minuto
LV dP/dt _{max} : velocidad de aumento de la presión del ventrículo izquierdo
mA: miliamperios
mcg: microgramos
ml: mililitros
mmol: milimoles
ms: milisegundos
Na ⁺ : sodio
ng: nanogramos
PaCO ₂ : presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial
PaO ₂ : presión parcial de oxígeno en sangre arterial
PEC I: bloqueo interpectoral
PEC II: bloqueo pectoral modificado
PVC: presión venosa central
RIQ: rango intercuartílico

rpm: revoluciones por minuto
SatO2: saturación de oxígeno
s: segundos
SNC: sistema nervioso central
SSF: suero salino fisiológico
TAD: tensión arterial diastólica
TAM: tensión arterial media
TAP: bloqueo del plano transverso abdominal
TAS: tensión arterial sistólica
t _{max} : tiempo de concentración máxima
µg: microgramos
µl: microlitros
µM: micromoles
VVS: variabilidad del volumen sistólico

RESUMEN

TÍTULO

EVALUACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE ROPIVACAÍNA TRAS LA REALIZACIÓN DE UN BLOQUEO BRILMA. COMPARACIÓN DE SUS EFECTOS ELECTROFISIOLÓGICOS CON NIVELES TÓXICOS EN UN MODELO EXPERIMENTAL PORCINO

INTRODUCCIÓN

La cirugía de mama es una de las cirugías más prevalentes en nuestro entorno debido, entre otras razones, a que el cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en mujeres y a que su incidencia se ha incrementado significativamente en la última década.

El manejo anestésico en esta cirugía tiene una gran relevancia, destacando la implementación de técnicas de anestesia regional como uno de los grandes avances de los últimos años. Una de las técnicas regionales que ha surgido recientemente es el bloqueo BRILMA, ya que se adapta al concepto de rehabilitación postoperatoria precoz y ofrece indudables ventajas en los modelos de recuperación integral en la cirugía de mama. Ello se debe a que se considera una técnica ideal por su excelente calidad anestésica, escasa dificultad en su realización, reproducible en la mayoría de las pacientes y con un gran perfil de seguridad.

La región anatómica de realización de este bloqueo está ampliamente vascularizada, por lo que podemos considerar esta región como de riesgo potencial de gran absorción del anestésico local (AL). Esto plantea la duda de que se puedan alcanzar niveles plasmáticos potencialmente tóxicos en la realización de esta técnica anestésica.

La ropivacaína es un AL potente de uso muy frecuente y que se asocia con menor toxicidad cardíaca en comparación con otros AL, pero no está exenta de complicaciones cardiotóxicas debido a su acción sobre los canales de sodio miocárdicos que pueden inducir en dosis tóxicas la aparición de arritmias graves, taquicardia ventricular e incluso parada cardíaca.

Estudios previos han evaluado las concentraciones de ropivacaína en el contexto de otros bloqueos regionales. Sin embargo, hasta la fecha, ningún estudio ha mostrado las concentraciones de ropivacaína tras la realización de un bloqueo BRILMA, ni si los niveles alcanzados afectan a los parámetros de conducción cardíaca o si las concentraciones obtenidas se asocian con un fenómeno cardiotóxico frecuencia-dependiente relevante. En este contexto sería de gran utilidad conocer las concentraciones de ropivacaína que se asocian al bloqueo BRILMA, así como evaluar y comparar los efectos electrofisiológicos de dichas concentraciones con las alcanzadas tras una administración intravenosa de ropivacaína en dosis tóxica no letal.

OBJETIVOS

Objetivo primario

- Evaluar las concentraciones plasmáticas de ropivacaína al realizar un bloqueo BRILMA con ropivacaína en dosis clínica de 3 mg.kg⁻¹.

Objetivos secundarios:

- Analizar la evolución de los parámetros electrocardiográficos y electrofisiológicos en condiciones de ritmo sinusal y tras la estimulación ventricular con frecuencias rápidas.
- Evaluar si las concentraciones de ropivacaína afectan a los parámetros hemodinámicos.
- Comparar los efectos electrocardiográficos y electrofisiológicos asociados a las concentraciones de ropivacaína tras la realización de un bloqueo BRILMA con los producidos por una dosis de ropivacaína tóxica no letal.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en cerdos mini pig incluyendo de forma alternativa 8 animales en cada grupo: 8 animales en el grupo experimental BRILMA y 8 animales en el grupo experimental de dosis tóxica no letal de ropivacaína.

Los animales fueron premedicados, anestesiados e instrumentalizados mediante la inserción a través de las venas femorales de tres catéteres cuadripolares intracavitarios que se ubicaron en la aurícula y ventrículo derecho y región del registro del haz de His.

Tras la instrumentalización en el grupo experimental BRILMA se realizó el bloqueo anestésico bilateral con una dosis de ropivacaína de 3 mg.kg⁻¹. Seguidamente, se registraron de forma secuencial los parámetros electrocardiográficos, electrofisiológicos y hemodinámicos hasta finalizar el estudio.

En el grupo experimental de dosis tóxica, tras la preparación idéntica de los animales, se administró una dosis de ropivacaína de 5 mg.kg⁻¹ intravenosa. A continuación, se registraron de forma secuencial los parámetros electrocardiográficos, electrofisiológicos y hemodinámicos hasta finalizar el estudio.

Se recogieron muestras de sangre en tiempos definidos para la determinación de niveles de ropivacaína, gasometrías e iones durante todo el estudio.

RESULTADOS

GRUPO EXPERIMENTAL BRILMA

La concentración máxima arterial de ropivacaína obtenida fue de 2,473 ± 1,237 µg.ml⁻¹. El tiempo en alcanzar la máxima concentración fue de 17 ± 11 minutos.

No se observaron alteraciones en ninguno de los parámetros electrofisiológicos ni electrocardiográficos evaluados a lo largo del estudio ni específicamente en los tiempos de máxima concentración de ropivacaína. Los parámetros hemodinámicos se mantuvieron en rango fisiológico.

GRUPO EXPERIMENTAL DE DOSIS TÓXICA

La concentración máxima de ropivacaína arterial fue de 26,45 ± 6,99 µg.ml⁻¹, observada al minuto de la administración del bolo de ropivacaína.

Se desarrollaron alteraciones hemodinámicas significativas con disminución del índice cardíaco del 27% ($p=0,001$) y de la velocidad de aumento de la presión ventricular pico o dP/dt_{max} , con una disminución máxima del 34% ($p=0,01$).

Los parámetros electrocardiográficos y electrofisiológicos que sufrieron cambios estadísticamente significativos fueron: el intervalo QRS en ritmo sinusal (Δ del 58%; $p=0,0001$), el intervalo QRS estimulado a 400 ms (Δ del 243%; $p=0,0001$) y a 500 ms (Δ del 173%; $p=0,0001$), el intervalo QTc (Δ del 10%; $p=0,001$) y el intervalo HV (Δ del 92%; $p=0,004$).

GRUPO BRILMA VS. GRUPO DE DOSIS TÓXICA

Las comparaciones entre los dos grupos experimentales realizadas en los tiempos de máxima concentración en cada uno de los grupos, arrojaron diferencias significativas en el intervalo QRS en ritmo sinusal ($p=0,02$), en los intervalos QRS estimulados a 400 ($p=0,0001$) y 500 ms ($p=0,0001$), en el intervalo HV ($p=0,01$) y en el intervalo AV ($p=0,028$).

CONCLUSIONES

Los niveles plasmáticos de ropivacaína tras la realización de un bloqueo BRILMA, utilizando la dosis máxima recomendada de 3 mg.kg^{-1} , han alcanzado cifras potencialmente tóxicas, considerando el margen clásico de toxicidad neurológica descrito para la ropivacaína. Sin embargo, no se han asociado con alteraciones electrofisiológicas ni hemodinámicas significativas.

Las dosis tóxicas no letales de ropivacaína han inducido efectos electrofisiológicos muy intensos y con diferencias significativas en prácticamente la totalidad de los parámetros cardiológicos evaluados, en comparación con el bloqueo BRILMA.

El patrón de absorción del AL en el bloqueo BRILMA es similar al bloqueo intercostal y paravertebral, ambos, también bloqueos de la pared torácica.

SUMMARY

TITTLE

PLASMA ROPIVACAINE CONCENTRATIONS AFTER BRILMA BLOCK. COMPARISON OF ITS ELECTROPHYSIOLOGIC EFFECTS WITH TOXIC LEVELS IN AN EXPERIMENTAL PORCINE MODEL

INTRODUCTION

Breast surgery is one of the most prevalent surgeries around us, due to the fact, among other reasons, that breast cancer is the most frequent malignant tumor in women, and that its occurrence has significantly increased in the last decade.

The anesthesia management of this surgery has a great relevance, highlighting the implementation of regional anesthesia techniques as one of the greatest breakthroughs in the last years. A newer regional anesthesia technique, the BRILMA block offers unquestionable advantages because it adapts to the early postsurgical rehabilitation concept or Enhanced Recovery after Surgery. BRILMA is considered an ideal technique for its excellent anesthetic quality, minimal difficulty, replicable in most patients and with a high security profile.

The anatomic region of BRILMA blockade is widely vascularized, and with a potential high risk of absorption of local anesthetics (LA). This raises the question whether it could reach potentially toxic LA levels with this anesthetic technique.

Ropivacaine is a potent and common LA with less cardiac toxicity compared to other LA, however, it is not exempt from cardiotoxic complications and in toxic doses it blocks the myocardial sodium channels being associated with the appearance of severe arrhythmias, ventricular tachycardia including cardiac arrest.

Previous studies have evaluated the concentration of ropivacaine in the context of different regional blocks. However, in the best of our knowledge, no study has evaluated the concentrations of ropivacaine following BRILMA blocks, neither if ropivacaine levels reached affects cardiac conduction

parameters and if these concentration induced a use dependence phenomenon.

In this context, it would be helpful to know the concentrations of ropivacaine associated with a BRILMA block, evaluate their electrophysiological effects and compare them with the effects of ropivacaine in non-lethal toxic doses.

OBJECTIVES

Main objective

- To evaluate the plasmatic concentrations of ropivacaine when performing a BRILMA block with ropivacaine with a clinical dose of 3 mg.kg⁻¹.

Secondary objectives

- To analyze the evolution of the electrocardiographic and electrophysiological parameters under sinus rhythm conditions and after rapid ventricular pacing.
- To evaluate if ropivacaine concentrations have an effect on the hemodynamic parameters.
- To compare the electrocardiographic and electrophysiological effects associated with ropivacaine concentrations after BRILMA blockade with those induced by ropivacaine in non-lethal toxic doses.

MATERIAL AND METHODS

The study was conducted on mini pigs: 8 animals in the experimental group BRILMA and 8 animals in the experimental group of non-lethal doses of ropivacaine.

Animals were premedicated, anesthetized and instrumentalized by insertion of three quadripolar intracavitary catheters through femoral veins, which were located in high right atrium, right ventricular apex and His bundle recording area. After the instrumentalization in the BRILMA experimental group, a bilateral anesthetic block was performed with ropivacaine in dose of 3 mg.kg⁻¹

¹. Thereupon, the electrocardiographic, electrophysiological and hemodynamic parameters were recorded sequentially for the following 180 minutes until the end of the study.

In the toxic experimental group after identical preparation of the animals, we administered an intravenous ropivacaine dose of 5 mg.kg⁻¹. Afterwards the electrocardiographic, electrophysiological and hemodynamic parameters were recorded for the following 30 minutes until the end of the study.

Blood samples were collected at pre-defined times for the determination of ropivacaine, blood gas and ions levels throughout study.

RESULTS

BRILMA EXPERIMENTAL GROUP

The highest arterial concentration of ropivacaine obtained was $2.473 \pm 1.237 \mu\text{g.ml}^{-1}$. The time to reach the highest concentration was 17 ± 11 minutes.

No alterations were observed in neither of the electrophysiological or electrocardiographic parameters evaluated throughout the study nor specifically during the time of highest ropivacaine concentration. The hemodynamic parameters were maintained in the physiological range.

TOXIC EXPERIMENTAL GROUP

The highest concentration of arterial ropivacaine was $26.45 \pm 6.99 \mu\text{g.ml}^{-1}$, observed after one minute of the administration of the ropivacaine bolus.

Hemodynamic effects were observed with a 27% decrease of cardiac index, ($p=0.001$) and a maximum decrease of 34% in the velocity of the increase of ventricular peak pressure or dP/dt_{max} ($p=0.01$).

The electrocardiographic and electrophysiological parameters that suffered statistically significant changes were: the QRS interval in the sinus rhythm, (Δ 58%; $p=0.0001$), paced QRS at 400 ms (Δ 243%; $p=0.0001$) and at 500 ms (Δ 173%; $p=0.0001$), QTc interval (Δ 10%; $p=0.001$) and HV interval (Δ 92%; $p=0.004$).

BRILMA GROUP VS. TOXIC GROUP

The comparison between both experimental groups, performed during highest concentration times in each group, showed significant differences in the QRS in sinus rhythm ($p=0.02$), in paced QRS intervals at 400 ($p=0.0001$) and at 500 ms ($p=0.0001$), in the HV interval ($p=0.01$) and in the AV interval ($p=0.028$).

CONCLUSIONS

The plasma levels of ropivacaine associated with a BRILMA block, using the maximum recommended dose of 3 mg.kg^{-1} , have reached potentially toxic levels, considering the classic neurological toxicity margin described for ropivacaine. However, it has not been associated to electrophysiological or hemodynamic significant effects.

Non-lethal toxic doses of ropivacaine have induced intense electrophysiological effects with significant differences in virtually all cardiac parameters evaluated compared to BRILMA block.

The pattern of absorption of LA in the BRILMA block is similar to that of the intercostal and paravertebral blocks, both also blocks of the thoracic wall.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. TÉCNICAS ANESTÉSICAS LOCORREGIONALES EN LA CIRUGÍA DE LA MAMA

1.1.1. Generalidades

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en mujeres de todo el mundo y su incidencia se ha ido incrementando significativamente en la última década. Según la Sociedad Española de Oncología Médica, solamente en España se diagnostican unos 26.000 nuevos casos cada año. Tanto el número de casos como la tasa de incidencia siguen aumentando en torno al 1-2% anual. Esta situación se debe principalmente al envejecimiento de la población y a que los diagnósticos se realizan cada vez más precozmente¹.

La cirugía es el tratamiento de elección para este tipo de cáncer y normalmente se realiza bajo anestesia general y, más recientemente, combinada con técnicas de anestesia regional² (AR). Todo ello implica que, junto a las mamoplastias de reducción y a las mastopexias, miles de pacientes son sometidas a cirugías de mama y axila en hospitales de todo el mundo³.

Los avances en la cirugía de mama en los últimos años abogan por técnicas quirúrgicas cada vez más conservadoras, con mejores resultados estéticos y con la misma eficacia terapéutica^{4,5}. La oncoplastia o mastectomía y la resección quirúrgica del tumor primario con disección axilar⁶, conocida como linfadenectomía, son las cirugías más frecuentes en el tratamiento del cáncer de mama.

A pesar de que estas técnicas quirúrgicas intentan evitar grandes incisiones, hasta un 40% de las mujeres intervenidas de cirugía de mama refieren dolor de carácter moderado a intenso en el postoperatorio inmediato⁷. En dolor postoperatorio es responsable del deterioro de la función respiratoria, de eventos cardiovasculares, de alteraciones endocrino-metabólicas, de problemas psicológicos como la ansiedad, angustia, miedo e incluso la depresión que, a su vez, retroalimentan esta situación⁸. Además, el dolor agudo postquirúrgico es un factor importante que puede contribuir al desarrollo de dolor postoperatorio crónico persistente⁹.

En los últimos 15 años, se ha considerado al periodo perioperatorio como un tiempo crítico y potencialmente crucial en el riesgo de metástasis y recurrencias tumorales futuras en los pacientes oncológicos. Los factores que se han implicado incluyen el trauma quirúrgico, los fármacos y técnicas anestésicas, el dolor agudo postoperatorio y el uso de mórnicos^{10,11}. Estos factores inducirían efectos moduladores de la respuesta inmune e inflamatoria que favorecerían la aparición de metástasis^{10,11}. Un estudio retrospectivo realizado en el año 2006 por Exadaktylos et al.¹², mostró que en mujeres intervenidas de cáncer de mama que habían recibido una anestesia combinada asociando un bloqueo paravertebral (BPV) y anestesia general con propofol, la recurrencia tumoral fue más lenta que en las que habían recibido anestesia general con sevoflurano y opiáceos. En ese estudio, la tasa de recidiva fue del 6% en las pacientes del grupo de BPV/propofol frente al 24% en las del grupo de anestesia con sevoflurano/opioides. Estos prometedores resultados intensificaron la investigación experimental y clínica con el objetivo de evaluar el impacto de los factores perioperatorios y la anestesia regional en la inmunomodulación y posible afectación de la progresión tumoral. Los mecanismos que se han propuesto se refieren a los efectos en la apoptosis celular, en la liberación de citoquinas proinflamatorias y en las células Natural Killer que participarían a nivel citotóxico sobre los receptores de estrógenos y progesterona de las células tumorales^{13,14}. Si bien, la evidencia científica actual no permite establecer conclusiones a cerca de estas posibles hipótesis, continua siendo una línea de investigación muy activa que sugiere que los pacientes con cáncer podrían beneficiarse de un tratamiento anestésico personalizado.

Durante los últimos años, el tratamiento anestésico ha experimentado cambios sustanciales con el objetivo de favorecer una rápida recuperación del paciente con un elevado grado de bienestar postoperatorio¹³. La rehabilitación multimodal quirúrgica, también denominada Programa de Recuperación Intensificada y conocida en inglés como “Fast-track Surgery” o “Enhanced Recovery After Surgery” (“ERAS”), constituye la aplicación de una serie de medidas y estrategias perioperatorias destinadas a aquellos pacientes que van a ser sometidos a un procedimiento quirúrgico, con el objetivo de disminuir el estrés secundario originado por la intervención quirúrgica y así lograr una mejor

recuperación del paciente y una disminución de las complicaciones y de la mortalidad perioperatoria¹⁵.

Un elemento esencial en los protocolos de recuperación intensificada es el control analgésico con la implementación de técnicas de AR, con el objetivo de disminuir el uso de opiáceos y de los efectos adversos asociados al uso de los mismos. En estos protocolos aplicados a la cirugía de la mama se indica, de forma expresa, la aplicación de un abordaje de “analgesia multimodal” y de técnicas de ahorro de opiáceos¹⁶.

La analgesia multimodal se define como una estrategia en la que se utilizan agentes analgésicos con diferentes mecanismos de acción durante los periodos preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio, para generar sinergias farmacológicas y maximizar los efectos beneficiosos de los fármacos o intervenciones, a la vez que se minimizan los efectos secundarios¹⁶.

En relación a las técnicas de AR en la cirugía de la mama, el bloqueo paravertebral (BPV) se ha considerado durante años como el “gold estándar” para la analgesia en estas intervenciones¹⁷. La introducción de la ultrasonografía como herramienta de trabajo en Anestesiología, junto con el interés en buscar técnicas anestésico-analgésicas con impacto en los protocolos de recuperación intensificada para proporcionar una óptima analgesia en la cirugía de mama, promovieron el desarrollo de nuevos bloqueos denominados “bloqueos de plano interfascial” de la pared torácica^{18,19}. Estos bloqueos interfasciales se definen como bloqueos analgésicos en los que el anestésico local (AL) se deposita en un plano fascial, a diferencia de los bloqueos nerviosos periféricos (BNP), cuyo objetivo es un determinado nervio o plexo²⁰. La fascia profunda es una membrana que se extiende a lo largo de todo el organismo y representa la diana de los bloqueos interfasciales. A diferencia de los BNP los planos interfasciales presentan múltiples puntos potenciales de inyección.

En relación con la cirugía de la mama, destaca la descripción pionera de Blanco et al.^{6,15,21} en el año 2011 de los nuevos bloqueos interfasciales de la pared torácica, guiados por ultrasonidos, que han mostrado una misma eficacia, con una mayor seguridad teórica y facilidad de realización que el BPV. El conocimiento de los mismos, así como de la anatomía de la región, es

crucial para el anestesiólogo para poder realizar el bloqueo más apropiado según el procedimiento quirúrgico que se realice sobre la mama.

Las ventajas de las técnicas de anestesia-analgésia basadas en AL incluyen entre otras: reducción del dolor perioperatorio, disminución del íleo postoperatorio, movilización precoz, reducción de eventos tromboembólicos y de infartos de miocardio, así como de la estancia en unidades de reanimación y estancia hospitalaria global. Otras ventajas descritas se relacionan con una mejor satisfacción del usuario, una disminución global de las complicaciones perioperatorias y, consecuentemente, de los costes.

De igual manera, la AR puede evitar el uso de anestésicos generales. Esto cobra real importancia al referirnos a pacientes frágiles como la población anciana o aquellos con una elevada morbilidad. Las técnicas regionales impactan positivamente en la homeostasis del paciente y favorecen su restablecimiento. Por lo tanto, en este grupo de poblaciones sería una buena opción considerar la realización de un bloqueo de la pared torácica asociado a una correcta sedación y evitar así una anestesia general⁷.

Por todo ello, es muy recomendable en la cirugía de la mama y en especial en la cirugía oncológica, considerar a la AR como una parte esencial en el concepto de rehabilitación postoperatoria precoz.

Las nuevas técnicas de AR de la pared torácica y con indicación en la cirugía de mama se reflejan en la Tabla 1.

Tabla 1. Bloqueos de la pared torácica indicados en la cirugía de mama

BLOQUEOS DE LA PARED TORÁCICA INDICADOS EN CIRUGÍA DE MAMA
Bloqueo Interpectoral (PEC I)
Bloqueo Pectoral Modificado (PEC II)
Bloqueo de las Ramas Cutáneas Anteriores de los Nervios Intercostales (BRCA)
Bloqueo del Plano del Serrato
Bloqueo del Erector de la Espina (ESP)
Bloqueo Romboidal - Intercostal (BRI)
Bloqueo de las Ramas Intercostales en Línea Media Axilar (BRILMA) o bloqueo del Plano Serrato - Intercostal

1.1.2. Anatomía de la mama

Las glándulas mamarias están situadas en la pared anterior del tórax y se delimitan por estructuras claves que debemos identificar para realizar un adecuado abordaje anestésico-analgésico. Se extienden verticalmente desde la segunda a la sexta costilla y horizontalmente, desde el esternón a la línea axilar media. La mama descansa sobre el músculo pectoral mayor. La porción más lateral se relaciona con el músculo serrato anterior y la porción más caudal de la mama, con la porción superior del músculo oblicuo externo del abdomen. El tejido glandular posee una mayor concentración en el cuadrante superoexterno de la mama, presentando una prolongación axilar llamada cola de Spence⁴.

Inervación de la mama

La inervación de la mama es compleja y comprende múltiples raíces nerviosas. Principalmente están implicados tres grupos de nervios: los que proceden del plexo cervical superficial (nervios supraclaviculares), los que proceden del plexo braquial (nervios pectorales lateral y medial, nervio torácico largo y nervio toracodorsal) y los que proceden de las divisiones anteriores de los nervios torácicos (nervios intercostales desde T2 a T6 y el nervio intercostobraquial). Este último grupo representa la mayor inervación de la mama.

El lecho aponeurótico profundo en donde se fija la glándula mamaria es conocido como “bursa retromamaria” o “bursa de Chassaignac” y recibe aferencias de los nervios pectorales lateral y medial, que anteriormente han dado inervación motora a los músculos pectorales. Estos nervios principalmente motores también aportan sensibilidad a estos tejidos aponeuróticos mencionados. Los tejidos supraaponeuróticos de la mama están inervados principalmente por las ramas laterales y anteriores de los nervios intercostales laterales desde el 2º al 6º, siendo de especial interés el 4º nervio intercostal ya que ofrece inervación al pezón. El ramo anterior de los nervios intercostales da contribución bilateral, es decir, ramas del lado derecho que cruzan por encima del esternón al lado izquierdo y viceversa. Finalmente, los

cuadrantes superiores de la mama se hallan inervados por los nervios supraclaviculares procedentes del plexo cervical superficial²².

Como se ha detallado anteriormente, el grupo de nervios que mayormente está implicado en la inervación de la mama son los nervios intercostales, por ello y por su compleja distribución anatómica, requieren una mención más detallada. Los nervios intercostales discurren entre los músculos intercostales interno e íntimo. De ellos emergen dos ramas denominadas perforantes o ramos cutáneos de los nervios intercostales. Estos son el ramo cutáneo lateral y el ramo cutáneo anterior. El ramo cutáneo lateral del nervio intercostal emerge a la piel desde su ubicación entre los músculos intercostales interno e íntimo, pasando a través de los músculos intercostales externos y el músculo serrato anterior, en la línea medio axilar. A su llegada al tejido subcutáneo se bifurca en el ramo anterior y el ramo posterior cutáneo lateral del nervio intercostal. El ramo cutáneo anterior del nervio intercostal que sigue su camino entre los músculos intercostales interno e íntimo hasta el nivel paraesternal, emerge en ese punto hacia la piel, otorgando ramas que se entrecruzan con las contralaterales a nivel esternal y otras ramas que inervan la región medial del tórax. El complejo areola-pezones representa una localización especial, puesto que se anastomosan ramas cutáneas anteriores y laterales del cuarto nervio intercostal, principalmente^{3, 7}. Figura 1.

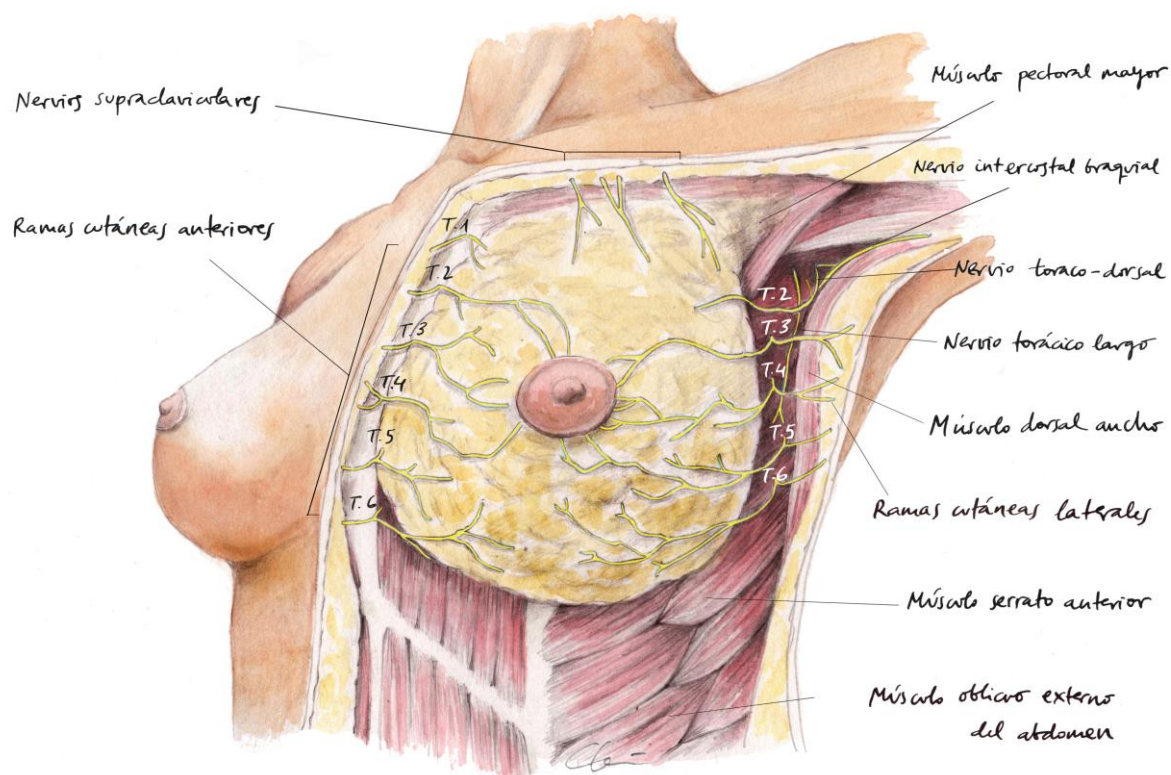


Figura 1. Imagen de la anatomía de la mama y la principal innervación de esta realizada por la ilustradora Clara Cerviño para la presente tesis doctoral. Adaptado de la referencia 9.

1.1.3. Bloqueos de la pared torácica indicados en la cirugía de mama

1.1.3.1. *El bloqueo interpectoral o bloqueo PEC I*

El bloqueo interpectoral o PEC I fue descrito por primera vez por Blanco et al. en el año 2011. Consiste en la administración de AL entre la hoja profunda de la fascia pectoral y la fascia clavipectoral, entre los músculos pectoral mayor y menor, a nivel infraclavicular. Es muy importante identificar la arteria acromiotorácica a este nivel para evitar su punción accidental. En la mayor parte de los casos se visualiza el nervio pectoral lateral al lado de dicha arteria. La administración de AL a este nivel bloquea los nervios pectorales lateral y medial, nervios que son predominantemente motores y que provienen del plexo braquial²¹. El empleo de este bloqueo debe de tenerse en cuenta en

caso de cirugías de mama reconstructivas, principalmente en las que se colocan expansores o prótesis subpectorales. El bloqueo de los nervios pectorales da lugar a la relajación de los músculos pectorales, lo que se traduce en menor sensación de distensión en esta zona y, a su vez, provee de analgesia al territorio que ocupan dichos músculos en el tórax. Es decir, reduce el dolor miofascial y los espasmos musculares que se asocian a cirugías que implican a los músculos pectorales. Este bloqueo se lleva a cabo con la paciente en posición de decúbito supino y tras la inducción anestésica, con la paciente dormida^{4,9,23,24}.

1.1.3.2. Bloqueo pectoral modificado o bloqueo PEC II

El bloqueo pectoral modificado o PEC II fue descrito en el año 2012 también por Blanco et al. como una modificación del bloqueo PEC I. Consiste en la realización de dos inyecciones de AL con un mismo punto de entrada en la piel, una entre la hoja profunda del músculo pectoral mayor y la fascia clavipectoral y otra, entre las fascias del músculo pectoral menor y del músculo serrato anterior²⁵. La sonda de ultrasonidos se debe colocar en el tercio lateral de la clavícula, orientada en oblicuo, visualizándose la segunda, tercera y cuarta costillas, los músculos pectorales mayor y menor, el ligamento clavipectoral y el músculo serrato anterior. El objetivo de este bloqueo es alcanzar mediante una punción única casi toda la inervación de la mama, puesto que mediante esta técnica se bloquean los siguientes nervios: nervios pectorales lateral y medial, nervio intercostobraquial, ramas cutáneas laterales de los nervios intercostales desde el 2º al 8º y el nervio torácico largo. Este abordaje no permite alcanzar las ramas cutáneas anteriores de los nervios intercostales ni el complejo areola-pezones. El bloqueo PEC II también aporta analgesia al compartimento axilar, bloqueando los dermatomas implicados en las linfadenectomías axilares. Este bloqueo se lleva a cabo con la paciente en posición de decúbito supino y tras la inducción anestésica, con la paciente dormida^{2,4, 22,23,26}.

1.1.3.3. Bloqueo de las Ramas Cutáneas Anteriores de los Nervios Intercostales o bloqueo BRCA

En el año 2012, Fajardo et al. describieron el bloqueo de las ramas cutáneas anteriores de los nervios intercostales. Este bloqueo consiste en depositar el AL entre el músculo pectoral mayor y el músculo intercostal externo a nivel paraesternal. El AL difunde entre la hoja profunda de la fascia pectoral y la membrana intercostal externa para bloquear las ramas cutáneas anteriores de los nervios intercostales a su salida del músculo intercostal externo. Se trata de un bloqueo muy superficial que debe realizarse siempre de manera ecoguiada para evitar posibilidad de neumotórax y de lesión de la arteria torácica interna y de sus ramos mediales. Se realiza como complemento del bloqueo de la rama cutánea lateral de los nervios intercostales para cirugías que implican los cuadrantes internos de la mama o mastectomías totales y para analgesia postesternotomía o traumatismos esternales²⁷. Esta técnica se lleva a cabo con la paciente en posición de decúbito supino y tras la inducción anestésica, con la paciente dormida.

1.1.3.4. Bloqueo del Plano del Serrato

Un año más tarde, en el 2013, también Blanco et al. describieron el bloqueo del plano del serrato. Este bloqueo, aunque con nombre similar, es diferente al bloqueo serrato intercostal o bloqueo de las ramas intercostales en línea medio axilar (BRILMA). El bloqueo del plano del serrato consiste en la administración de AL superficial al músculo serrato anterior y profundo al mismo, entre el músculo serrato anterior y el músculo dorsal ancho, en la línea medio axilar, a nivel de la cuarta y quinta costilla³. Este abordaje permite bloquear los ramos anteriores y laterales de los nervios intercostales desde T2 a T9, el nervio toracodorsal y el compartimento de la axila. Esta técnica se lleva a cabo con la paciente en posición de decúbito supino y tras la inducción anestésica, con la paciente dormida^{4,22,28, 29-31}.

1.1.3.5. Bloqueo del Erector de la Espina (ESP)

En el año 2016 Forero et al., describieron el bloqueo del músculo erector de la espina en relación con el tratamiento del dolor con componente neuropático del tórax. Es un bloqueo que se realiza en el plano profundo de la pared torácica posterior³²⁻³⁴. Su acción sobre los ramos dorsales y ventrales de los nervios raquídeos produce un bloqueo sensitivo debido a la difusión del AL en sentido craneocaudal y hacia el espacio paravertebral desde T1 a T11. Este bloqueo se realiza mediante una punción en plano, ecoguiada, contactando con la apófisis transversa de T5 y administrando el AL en este punto. El AL difunde entre las fascias que separan el músculo romboides mayor y el músculo erector de la espina. Se lleva a cabo con el paciente en posición de decúbito prono o decúbito lateral previo a la inducción anestésica, con el paciente despierto.

1.1.3.6. Bloqueo Romboidal-Intercostal (BRI)

El bloqueo romboidal intercostal se describió por primera vez en el año 2016 por Elsharkawy et al. Para su realización hay que colocar la sonda del ecógrafo en el borde interno de la escápula e introducir el AL entre las fascias de los músculos romboides mayor y los músculos intercostales a nivel de T5-T6, con una inyección craneocaudal, visualizando en todo momento las costillas. Este bloqueo se realiza siempre junto al bloqueo sub serrato. Para la realización de este último se moviliza el transductor en una orientación más caudal y lateral, hacia el ángulo inferior de la escápula y, utilizando el mismo punto de punción que para el bloqueo romboidal, se inyecta el AL entre el músculo serrato anterior y el músculo intercostal externo. De esta manera, al realizar ambos bloqueos conjuntamente, se garantiza el bloqueo de las ramas cutáneas de los músculos intercostales³⁵. Esta técnica regional proporciona analgesia a la pared torácica y pared abdominal superior. Se lleva a cabo con el paciente en posición de decúbito prono, previo a la inducción anestésica, con el paciente despierto.

1.1.3.7. Bloqueo de las Ramas Intercostales en la Línea Medio Axilar o bloqueo Serrato-Intercostal (BRILMA)

El bloqueo de las ramas intercostales en la línea medio axilar o bloqueo serrato-intercostal (BRILMA) fue descrito por primera vez por Fajardo et al. en el año 2013. Surgió tras un amplio estudio anatómico de la región anterolateral del tórax, de la revisión de las técnicas anestésicas regionales comunicadas para la cirugía de la mama, de la aplicación de los conocimientos ecoanatómicos para el reconocimiento ecográfico de las estructuras de la región anterior del tórax y de los resultados de un estudio piloto sobre cadáveres que evaluó la distribución de azul de metileno en el espacio fascial serrato-intercostal después de realizar un bloqueo BRILMA¹⁸.

Es un bloqueo que se utiliza principalmente en la cirugía oncológica de la mama o en cirugía reconstructiva de esta, asociada a otros bloqueos de la pared torácica⁹. Esta técnica está indicada en procedimientos como: tumorectomías, cuadrantectomías, biopsias del ganglio centinela, mastectomías con o sin vaciamiento axilar, mastopexias, aumentos de mama subglandulares, mamografías, colocación de arpones y como tratamiento del dolor crónico postcirugía de mama. También se considera como una estrategia anestésico-analgésica eficaz para procedimientos de la pared abdominal superior, toracoscopias, toracotomías, cirugías de hombro y para el tratamiento del dolor asociado a las fracturas costales, entre otras^{36,37}.

Su realización permite bloquear las ramas cutáneas laterales de los nervios intercostales desde T2 a T6 en su salida hacia la piel y de las ramas cutáneas anteriores de los nervios intercostales que continúan su trayecto entre los músculos interno e íntimo. Se bloquea la principal inervación de la mama, incluyendo el complejo areola-pezones. Mediante este bloqueo también se alcanza analgesia del compartimento axilar por su abordaje en su pared medial, alcanzando los dermatomas T2-T3 y el nervio intercostobraquial^{4,9}.

El fundamento de este bloqueo interfascial consiste en depositar el AL en el plano entre la cara medial del músculo serrato anterior y el músculo intercostal externo (espacio serrato-intercostal) para interrumpir la transmisión nerviosa de la piel de la pared torácica anterolateral⁸. Se trata del mismo plano tisular de los bloqueos del músculo elevador de la espina, romboidal-intercostal

o retrolaminar pero cuya realización difiere en el punto de inyección a nivel de la pared torácica. Es decir, el plano que existe entre las diferentes fascias musculares de los músculos profundos al músculo erector de la espina, al músculo romboides, al músculo serrato anterior y al músculo dorsal ancho es el mismo. Este plano tisular interfascial es donde se realizan los bloqueos periféricos para la anestesia-analgésia de la pared torácica²⁰.

El bloqueo BRILMA se realiza a la altura de la línea medio axilar homolateral a la lesión. El transductor de alta frecuencia del ecógrafo se coloca a nivel del 6º espacio intercostal, en posición longitudinal al eje del cuerpo, en un plano coronal. Se precisa una aguja ecogénica que se introduce en plano con respecto al transductor, con una dirección de caudal a craneal a nivel de la 4ª y 5ª costilla. Durante su ejecución se debe visualizar, en todo momento, la punta de la aguja. Esta se debe posicionar en la fascia muscular que separa el músculo serrato anterior y el músculo intercostal externo. Se puede dejar la punta de la aguja en contacto con la 4ª o 5ª costilla porque, de esa manera, el AL despegará la fascia del músculo serrato anterior que se inserta en la costilla y el AL difundirá a lo largo del espacio fascial. Otra opción durante la realización de la técnica de punción es ir avanzando la aguja para la correcta difusión del AL desde el 6º hasta el 2º espacio intercostal.

Este bloqueo siempre debe ser practicado bajo visión ecográfica para evitar complicaciones, localizar adecuadamente el espacio interfascial y observar en tiempo real la distribución del AL. Para la realización segura de dicha técnica se debe visualizar ecográficamente el parénquima pulmonar, la pleura, la 4ª y 5ª costilla, los músculos intercostales, el músculo serrato anterior y el tejido celular subcutáneo. Debemos tener especial precaución con evitar la punción accidental de la pleura y el consecuente neumotórax. Este bloqueo se practica en un plano más superficial que el bloqueo de los nervios intercostales, lo cual implica un menor riesgo de punción pleural, al menos, teóricamente. La visualización constante de la punta de la aguja ayuda a minimizar este riesgo. A pesar de que el neumotórax se considera una complicación potencialmente grave que se asocia a los bloqueos fasciales de la pared torácica, hasta la fecha desconocemos la publicación de esta complicación en la literatura⁹.



Figura 2. Técnica de realización del bloqueo BRILMA y correspondiente imagen ecográfica realizado en una paciente intervenida de cirugía de mama para reconstrucción tras mastectomía bilateral. 4C y 5C: costillas 4ª y 5ª; M. Intercost: músculos intercostales; M. Serr: músculo serrato anterior; AL: anestésico local depositado entre la fascia del músculo serrato anterior y el músculo intercostal externo. Se señala el trayecto de la aguja con flechas.

Una de las ventajas de esta técnica guiada por ultrasonidos es la disminución del número de punciones que se precisan, en comparación con las que se realizan con otras técnicas como la de los bloqueos intercostales. Con un único acceso se alcanzan las ramas cutáneas anteriores y laterales de los nervios intercostales de los distintos niveles metaméricos implicados en la cirugía de la mama y de la axila.

Una recomendación importante es la de evitar la inyección del AL dentro de la musculatura intercostal, puesto que en este caso sería un bloqueo intercostal propiamente dicho. En esta circunstancia se generaría una gran distensión del espacio intercostal y un descenso de la pleura parietal, no permitiendo la difusión del AL hacia los niveles costales más craneales. De igual modo, si la infiltración intramuscular se produce en el músculo serrato anterior esto determina un abombamiento del mismo sin difusión del AL, limitando así el bloqueo a las fibras nerviosas localizadas en el nivel intercostal puncionado.

En cuanto al volumen de AL a utilizar para este bloqueo hay

discrepancias entre los diferentes autores. Si bien es cierto que existe una correlación entre el volumen inyectado y la difusión del AL, esta relación no es 1:1. Duplicar el volumen del AL implica un aumento en torno al 33% de los espacios bloqueados¹⁹. Algunos consideran que el volumen de AL apropiado debe ser de 0,1 ml.kg⁻¹ repartido entre ambos hemitórax, otros consideran que se debe inyectar un volumen en torno a 15-20 ml de AL por hemitórax y otros grupos opinan que lo más apropiado es inyectar 3 ml de AL por segmento que se quiere bloquear^{38,39}.

Los estudios realizados hasta la fecha muestran que la analgesia que se obtiene con el bloqueo BRILMA es eficaz y duradera (desde 750 a 840 minutos)^{6,18}. Además, es un bloqueo con una latencia corta lo que permite alcanzar la abolición de la inervación sensitiva de la piel de la región anterolateral del tórax en un breve periodo de tiempo.

Las dificultades técnicas para su realización son escasas. Se considera un bloqueo de bajo nivel de complejidad y que se asocia a una corta curva de aprendizaje para anestesiólogos expertos en AR guiada por ultrasonidos. Puede ser realizado con seguridad tras sedación o anestesia general. Otra característica favorable de este bloqueo es que es reproducible en la mayoría de los pacientes y se considera una técnica segura y poco invasiva. Por todas estas cualidades se está convirtiendo en una buena alternativa a los bloqueos centrales (epidural o paravertebral)^{5,6,19}. Además, a diferencia de estos bloqueos neuroaxiales, el bloqueo BRILMA no causa bloqueo autonómico por lo que se asocia a una mayor estabilidad hemodinámica.

Otra ventaja relativa al bloqueo BRILMA es que puede realizarse también en pacientes tratados con fármacos antiplaquetarios o en pacientes con alteraciones de los tiempos de coagulación.

Por todas las características descritas anteriormente y por su perfil de seguridad, se considera al bloqueo BRILMA una técnica potencialmente eficaz y segura para la analgesia-anestesia de la pared torácica y abdominal superior.

Los datos actuales y las publicaciones que se van sucediendo sugieren una gran progresión en su uso en la práctica clínica tanto en la cirugía de mama como en otras posibles indicaciones quirúrgicas.

1.2. ANESTÉSICOS LOCALES

1.2.1. Generalidades

Historia

El concepto occidental de la anestesia local data de 1884 cuando Carl Koller (1857-1944), médico oftalmólogo austríaco, por sugerencia de Sigmon Freud (1856-1939), probó las propiedades anestésicas de la cocaína en la córnea de un perro, enucleándole el ojo sin dolor. En 1885 James Leonard Corning (1855-1923), médico neurólogo en la ciudad de Nueva York, inyectó una solución de cocaína al 2% en el espacio epidural de un perro, siendo el primero en realizar un bloqueo neuroaxial. Sin embargo, los primeros datos que existen a cerca de las propiedades medicinales de la cocaína fueron descritas por primera vez en la cultura Inca, mucho antes de que los conquistadores llevaran la cocaína a Europa ^{41,42}.

En la actualidad, los AL son utilizados de forma muy extendida en la práctica clínica habitual, tanto en la AR como en técnicas combinadas con la anestesia general, existiendo una gran demanda en torno a su uso por parte de los pacientes y de los equipos quirúrgicos.

1.2.2. Estructura y clasificación

Los AL son un grupo de fármacos que permiten la realización de técnicas de anestesia local y regional, ya que producen pérdida transitoria de la sensibilidad, fuerza motora y funciones autonómicas cuando son inyectados o aplicados próximos a un tejido nervioso. Este efecto lo consiguen mediante un bloqueo reversible de la propagación de los potenciales de acción de la membrana⁴¹.

Los AL son bases débiles poco solubles en agua. Por este motivo se comercializan como sales de clorhidrato. La solución resultante es generalmente ácida, con un pH aproximado de 6⁴².

Están formados por un grupo hidrófilo, un grupo lipófilo y una cadena intermedia. La cadena intermedia o hidrocarbonada es la responsable de la liposolubilidad. Cuanto más larga sea dicha cadena, más liposoluble, más

potente y tóxico es el AL. El polo lipófilo o núcleo aromático está formado por un anillo benzoico o paraaminobenzoico y es el responsable de la difusión y la fijación del anestésico. El polo hidrófilo es el encargado de modular la hidrosolubilidad y, por lo tanto, su difusión sanguínea y la ionización de la molécula. Figura 3.

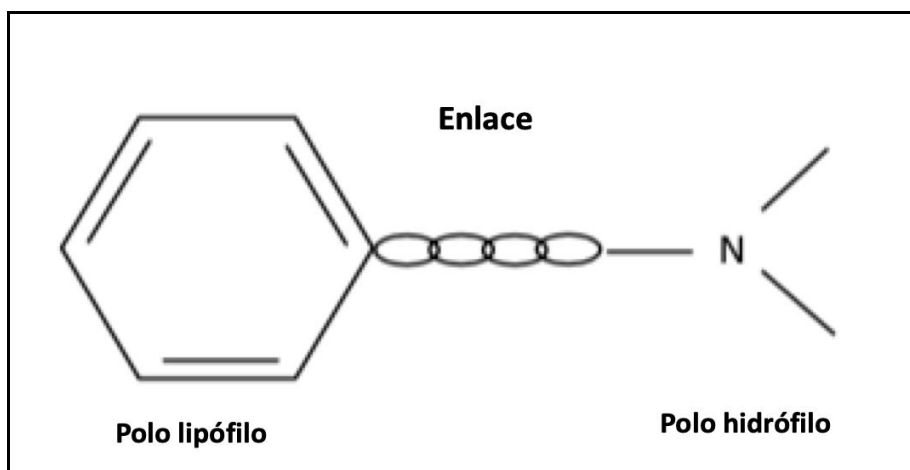


Figura 3. Estructura general de las moléculas de todos los AL. Se muestran las tres partes que las moléculas tienen en común. Modificado de la referencia 41.

La naturaleza del enlace que une la cadena intermedia al polo lipófilo origina las dos grandes familias de AL de las que disponemos hoy en día, las aminoamidas y los aminoésteres. La principal diferencia entre estos dos tipos de fármacos radica en su metabolización. Los AL del grupo ésteres son hidrolizados mediante enzimas plasmáticas y los AL del grupo amidas, mediante degradación hepática, lo cual convierte a estas últimas en sustancias más estables en condiciones fisicoquímicas más difíciles, pudiendo por ello mezclarse con ácidos y bases fuertes y soportar mejor los cambios de luz y temperatura.

Dentro de los AL del grupo aminoésteres encontramos a la cocaína, la benzocaína, la procaína, la tetracaína y la cloroprocaína. Entre los AL del grupo amidas, la cincocaína, lidocaína, la mepivacaína, la prilocaína, la bupivacaína, la etidocaína, la procainamida, la ropivacaína, la articaína y la levobupivacaína.

En relación a los anestésicos aminoamidas, disponemos de varias subfamilias dependiendo del ácido del cual se derivan: derivados del ácido acético (lidocaína), derivados del ácido propiónico (prilocaína) y derivados del

ácido pipecólico (mepivacaína, ropivacaína, bupivacaína racémica y su forma L o levobupivacaína).

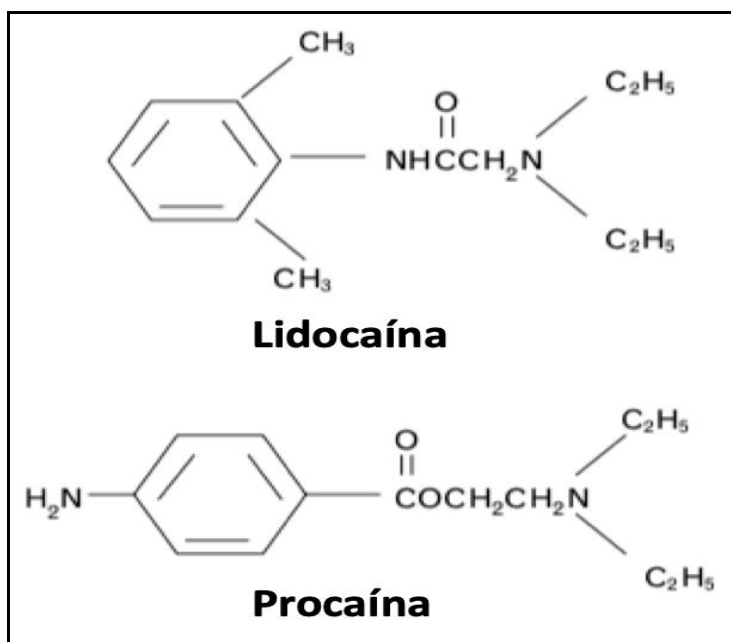


Figura 4. AL tipo éster y tipo amida. Se muestran las estructuras de la lidocaína (prototipo de anestésico tipo amida) y de la procaína (prototipo de anestésico tipo éster). Modificado de la referencia 41.

1.2.3. Solubilidad y potencia

Es la liposolubilidad del fármaco la que condiciona la facilidad de atravesar los tejidos perineurales y las membranas neuronales. En general, un fármaco altamente liposoluble suele ser más potente y con mayor duración de acción. Por ello, la bupivacaína racémica y la levobupivacaína (son los AL más liposolubles) se consideran fármacos ligeramente más potentes que la ropivacaína y hasta 3 a 4 veces más potentes que la lidocaína (AL menos liposoluble) ⁴².

1.2.4. Latencia y pKa

El inicio de acción del AL está muy condicionado por el pKa de cada fármaco. El porcentaje de porción no ionizada es inversamente proporcional al pKa del anestésico. Por lo tanto, cuanto más alto sea ese valor, mayor

distancia deberá recorrer el pH del anestésico para que aparezcan las formas no ionizadas liposolubles capaces de atravesar las membranas lipídicas. Es, por tanto, el principal indicador que nos marca el inicio de acción del anestésico. El pKa se ve influenciado por factores como la temperatura y el pH, lo que implica que pueden existir diferencias constatables cuando la conservación de los anestésicos se realiza a diferentes temperaturas o se añade bicarbonato a la solución anestésica⁴².

1.2.5. Capacidad de fijación a proteínas y toxicidad

Los AL están unidos en gran medida a proteínas, ya sean tisulares o plasmáticas, siendo estos conglomerados formas no activas farmacológicamente. La unión a proteínas tiene implicaciones en la actividad, toxicidad y metabolismo de los AL. Las proteínas principalmente implicadas son, por un lado, la albúmina, como proteína con escasa afinidad, pero con gran capacidad de fijación por su volumen total en el organismo y, por el otro, las alfa-glicoproteínas, que presentan una alta afinidad por estos anestésicos pero, en cambio, tienen baja capacidad de fijación total por su pequeño volumen en el organismo, de tal manera que son las primeras en “saturarse”⁴².

Existe, por lo tanto, una correlación entre la capacidad de fijación del AL a las proteínas y la duración del efecto anestésico. Esto se debe a que dicha capacidad de fijación determina el porcentaje de la forma ionizada libre y de la forma no ionizada y, por consiguiente, de su efecto. Los conocimientos a nivel molecular ponen de relieve que existen semejanzas estructurales entre la secuencia aminoácida producida por la unión del anestésico en la región específica del canal iónico y la conformación creada por el complejo anestésico-proteína plasmática⁴².

Hay que señalar que además de la duración efectiva del anestésico, la cualidad de fijarse a proteínas condiciona que en poblaciones especiales como neonatos, embarazadas y pacientes en estados hipoproteicos se pueden originar episodios de toxicidad. Esto se debe a que se produce una disminución de la reserva del AL unido a proteínas plasmáticas, lo que ocasiona un aumento de las formas activas.

El pH del organismo condiciona el porcentaje de fijación a proteínas de los AL. Así, situaciones de acidosis producen una disminución marcada de dicha fijación del anestésico a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, provocan un aumento de la fracción libre del fármaco, de tal manera que podemos encontrarnos con situaciones de toxicidad aunque la concentración de fármaco en sangre no sea tóxica.

1.2.6. Farmacocinética

El conocimiento de la farmacocinética de los AL es esencial para conocer cómo es el paso de los mismos hacia los diferentes órganos y espacios del organismo.

Absorción

La absorción sistémica del AL es multifactorial. Están implicados factores como el flujo sanguíneo, el cual está determinado por el lugar de aplicación, la presencia de vasoconstrictores y por el tipo de AL⁴³.

La tasa de absorción sistémica es proporcional a la vascularización de la región de aplicación del AL. En ciertas condiciones clínicas asociadas con una circulación hiperdinámica, como durante el embarazo, la absorción plasmática es más rápida y el pico de concentración del AL es más precoz.

La absorción de regiones muy vascularizadas como la pleura, la mucosa bronquial y la región del cuero cabelludo ocurre muy rápidamente y se observan concentraciones elevadas precozmente en el plasma. Existen estudios limitados en los que se haya evaluado la concentración plasmática de una dosis fija de AL administrada en diferentes bloqueos nerviosos. En general, el patrón descrito muestra la aparición de mayores niveles plasmáticos tras una única dosis en el siguiente orden: intravenosa > traqueal > pleural > intercostal > espinal > paracervical > epidural > braquial > subcutánea > intradural^{42,43}.

La adición de adrenalina causa vasoconstricción en la región de aplicación y, consecuentemente, disminuye su absorción. La disminución de la absorción secundaria aumenta la utilización neuronal, favorece la calidad de la analgesia, prolonga la duración del efecto y limita los efectos adversos. Los

efectos de la adición de vasoconstrictores son más intensos con los AL de corta duración.

Los AL que se unen fuertemente a proteínas se absorben con lentitud. Las propiedades vasoactivas intrínsecas de cada AL también varían su capacidad de absorción. Así la bupivacaína y la lidocaína causan vasodilatación en la piel, sin embargo, la ropivacaína en concentraciones de 0,25-0,75% disminuye el flujo capilar⁴³.

Distribución

Los órganos mejor perfundidos (cerebro, pulmones, hígado, riñón y corazón) son responsables de la rápida captación inicial del AL, la cual es seguida por una distribución más lenta a los tejidos con perfusión moderada.

Los pulmones extraen cantidades significativas de AL, por lo tanto, el umbral de intoxicación sistémica requiere niveles mucho más bajos cuando la administración ha sido arterial en comparación con la infusión por vía venosa.

El coeficiente de partición tejido/sangre también es un factor que influye en la distribución del AL, puesto que la unión a proteínas plasmáticas tiende a retener el anestésico en la sangre, mientras que la alta liposolubilidad del AL facilita su captación tisular.

Metabolismo

El modo y la velocidad de degradación del AL tienen una gran importancia, no solo para valorar los márgenes de seguridad del fármaco, si no que a su vez marcan muchas de sus implicaciones clínicas. Los anestésicos tipo éster sufren una degradación enzimática a nivel sanguíneo mediante las enzimas colinesterasas plasmáticas. La hidrólisis del AL tipo éster es muy rápida y los metabolitos hidrosolubles se excretan por la orina. Los anestésicos de tipo amida, en cambio, tienen una metabolización hepática mediante N-desalquilación e hidroxilación por enzimas microsomales y citocromo P-450. El citocromo P450 es el principal implicado en dicha metabolización⁴². La tasa de metabolismo de las amidas es mucho más lenta que la de los ésteres, pero depende de cada AL (prilocaína > lidocaína > mepivacaína > ropivacaína). Una escasa proporción del fármaco se excreta sin cambios por los riñones.

1.2.7. Mecanismo de acción

Los AL bloquean la génesis y la propagación de los impulsos eléctricos en los tejidos eléctricamente excitables. Su uso en la práctica clínica es muy variado e incluye la inyección/infiltración directa en tejidos, aplicación tópica y administración endovenosa para producir efectos en diversas localizaciones. De forma más universal, se utilizan para interrumpir reversiblemente la conducción nerviosa en un determinado territorio. Si los empleamos sobre un nervio hablamos de bloqueo nervioso periférico. Si se emplean sobre un grupo de nervios o de la médula espinal hablamos de bloqueo de plexos, de bloqueo epidural o de bloqueo subaracnoideo. Si se emplean tópicamente se habla de anestesia tópica⁴².

Las neuronas son células excitables que mantienen un potencial de membrana en reposo (70-90 mV) debido a la acción de la bomba de Na^+/K^+ ATPasa. La acción de un estímulo químico, mecánico o eléctrico produce una despolarización de la membrana neuronal debido a la presencia de canales de Na^+ dependientes de voltaje. Si esta despolarización excede un umbral, se activan otros canales de Na^+ dependientes de voltaje, lo que produce un flujo súbito de iones de Na^+ al interior de la célula, generando un potencial de acción nervioso que se va a conducir como un impulso a lo largo del axón del nervio.

El AL actúa inhibiendo la génesis y la propagación de los potenciales de acción en las fibras nerviosas, debido a que bloquea el flujo del ión Na^+ a través del canal del Na^+ .

El lugar de fijación de los AL está situado en la porción interna de la región transmembrana del canal y la forma no ionizada del anestésico actúa como vehículo transportador para atravesar la fase lipídica de la membrana neuronal. Una vez que la molécula de anestésico se halla en el interior del canal, la forma ionizada es la responsable de la interacción con el receptor y, por lo tanto, de la actividad farmacológica. La fracción ionizada sólo puede acceder al lugar de fijación para el AL desde el interior de la célula, a través del poro axoplásmico del canal cuando éste se encuentra abierto.

Los canales del Na^+ son proteínas de membrana compuestas por una subunidad α grande, a través de la cual pasan los iones Na^+ , y una o dos subunidades β más pequeñas. Los canales de Na^+ dependientes de voltaje

existen en tres estados (reposo, activados o abiertos e inactivados). La mayor parte de los AL se unen a la subunidad α y bloquean los canales del Na^+ dependientes de voltaje desde el interior de la célula, previniendo la activación posterior del canal e interfiriendo en el gran influjo transitorio de Na^+ relacionado con la despolarización de la membrana. Esto no altera el potencial de acción de reposo, pero con un aumento en las concentraciones del AL, la conducción de los impulsos se enlentece, disminuye la velocidad de ascenso y la magnitud del potencial de acción. De esta manera, se eleva de forma progresiva el umbral excitatorio hasta que no se puede generar un potencial de acción, impidiéndose la propagación del impulso nervioso. El AL se une de forma acumulativa y este bloqueo precisa que los canales estén abiertos. Esta acumulación de la inhibición se ha denominado bloqueo frecuencia-dependiente o use-dependent^{40,44}.

A nivel electrofisiológico los AL no modifican el potencial de reposo, sino que disminuyen la velocidad de despolarización y la velocidad de conducción. Al bloquear el canal en su forma inactiva, prolongan el período refractario y, en consecuencia, el número de potenciales de acción que el nervio puede transmitir por unidad de tiempo va disminuyendo a medida que aumenta la concentración de anestésico hasta que el bloqueo es completo y el nervio es incapaz de despolarizarse. La interacción del AL con el canal es reversible y termina cuando su concentración disminuye a un nivel crítico (concentración bloqueante mínima)⁴².

Los AL a concentraciones superiores a las necesarias para bloquear específicamente los canales de Na^+ dependientes de voltaje pueden interactuar de forma inespecífica con los fosfolípidos de la membrana de forma similar a los anestésicos generales, originando alteraciones conformacionales que interfieren en el funcionamiento de los canales iónicos, llegando a reducir la permeabilidad del nervio para los iones Na^+ y K^+ en la fase de reposo. Por este mismo mecanismo, los AL también pueden bloquear, en diferente grado, los canales de Ca^{+2} y K^+ y los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)⁴².

1.2.8. Acciones farmacológicas

La acción anestésica se puede apreciar sobre cualquier membrana excitable. Es decir, los AL pueden actuar en cualquier punto de una neurona (soma, dendritas, axón, terminación sináptica y terminación receptora), en cualquier centro o grupo neuronal (ganglios, núcleos y áreas) e, incluso, en la membrana muscular y en el miocardio.

Los nervios periféricos son nervios mixtos que contienen fibras aferentes y eferentes que pueden ser mielínicas (poseen un diámetro $>1\ \mu\text{m}$) o amielínicas (diámetro $<1\ \mu\text{m}$). Los nervios individuales o fibras nerviosas se agrupan en fascículos envueltos por una capa de tejido conectivo denominada perineuro. Existen además capas protectoras alrededor de los fascículos que dificultan la llegada del AL al nervio. Las fibras nerviosas se clasifican por su diámetro, su velocidad de conducción, la presencia o ausencia de mielina y por su función. No todas las fibras nerviosas se afectan por igual con los AL. La sensibilidad al bloqueo está determinada por el diámetro axonal y por el grado de desmielinización. Los diámetros reducidos y la falta de mielina favorecen la sensibilidad a los AL, por lo que las fibras C son las más sensibles y las A las menos sensibles. En general, existe un orden de pérdida de la sensibilidad: dolor, temperatura, tacto y propiocepción. Las fibras motoras son muy resistentes al bloqueo, sin embargo, hay que tener en cuenta que en el bloqueo de los nervios periféricos importantes, la afectación de las fibras motoras se desarrolla con frecuencia antes que las sensitivas y esto es debido a que en los haces nerviosos las fibras motoras se distribuyen por fuera de las sensitivas⁴².

1.2.9. Toxicidad sistémica por anestésicos locales

En el año 1979, Albright describió en un editorial 6 casos de colapso cardiovascular súbito tras la realización de AR con dosis clínicas de bupivacaína o etidocaína. Hasta la fecha, se habían descrito solo 2 casos de eventos graves relacionados con técnicas de AR. El autor describió la dificultad en la resucitación de los pacientes que presentaron, casi de forma simultánea, convulsiones y parada cardíaca tras la administración intravascular inadvertida

del AL⁴⁵. Esta publicación alertó sobre el estrecho margen que existe entre la toxicidad neurológica inducida por la bupivacaína y la toxicidad cardíaca. Como quiera que muchos de los casos descritos en la literatura años más tarde se referían a pacientes obstétricas, la organización americana “Food and Drug Administration” sancionó el uso de la bupivacaína al 0,75% en obstetricia y se establecieron recomendaciones de seguridad que incluían el uso de dosis test con dosis bajas de adrenalina, la administración fraccionada del AL y mejorar la monitorización del paciente durante las técnicas de AR⁴⁶.

La administración inadvertida de AL en el torrente circulatorio produce un espectro de complicaciones neurológicas y cardíacas con efectos potencialmente devastadores y que, en ocasiones, requieren de medidas de resucitación extremas. Así, los efectos secundarios negativos asociados con la administración de AL incluyen toxicidad sistémica, neurotoxicidad, cardiotoxicidad y reacciones alérgicas⁴¹.

La toxicidad sistémica se produce como resultado de concentraciones plasmáticas excesivas de AL. La causa más común de esta toxicidad sistémica es la inyección intravascular accidental de una solución de AL durante la realización de un BNP. Esto es debido a varias razones, por un lado estas técnicas requieren amplias dosis y concentraciones de AL (30-40 ml) para conseguir una anestesia satisfactoria, por otro lado, los BNP se realizan mediante inyección única con la aguja localizada en la proximidad del nervio que se pretende bloquear, existiendo la tentación de administrar la dosis requerida del AL de forma rápida antes de que el paciente se mueva y falle el bloqueo y, finalmente, porque muchos de los BNP se realizan en la proximidad de grandes vasos arteriales y venosos con el riesgo que esto supone de toxicidad sistémica⁴⁷.

Debido a su mayor vascularización, el sistema nervioso central (SNC) y el sistema cardiovascular tienen más probabilidades de verse afectados por las concentraciones plasmáticas excesivas de AL^{42,46,48}.

Dada la gravedad y naturaleza refractaria de las medidas de resucitación ante una intoxicación sistémica por AL, probablemente la estrategia más recomendada es la de emplear medidas de cuidado y prevención. Diferentes autores aconsejan seguir una serie de pasos para evitar una intoxicación sistémica. De forma simultánea, la monitorización cuidadosa del paciente es un

requisito imperativo, así todos los pacientes que se van a someter a una AR deben de estar monitorizados con un electrocardiograma (ECG), un pulsioxímetro y un monitor de presión arterial. Las medidas aconsejadas incluyen la utilización de la menor dosis efectiva posible de AL, realizar aspiración antes de inyectar ante la eventualidad de una localización intravascular inadvertida, utilizar la ecografía en la práctica de los bloqueos, inyectar de forma fraccionada el anestésico al tiempo que se evalúa en el paciente la aparición de síntomas de toxicidad y emplear AL con adrenalina como marcador para detectar la inyección intravascular, lo que se conoce habitualmente como dosis test⁴⁶.

Ante una intoxicación por AL lo primero que se debe hacer es detener la perfusión o inyección del mismo, iniciar tratamiento sintomático de las convulsiones y/o arritmias si se presentan, proteger la vía aérea y, hasta el momento, todas las guías clínicas de diferentes entidades nacionales e internacionales indican que se debe administrar una solución lipídica al 20%, en bolo y en perfusión continua⁴⁶. Figura 5.

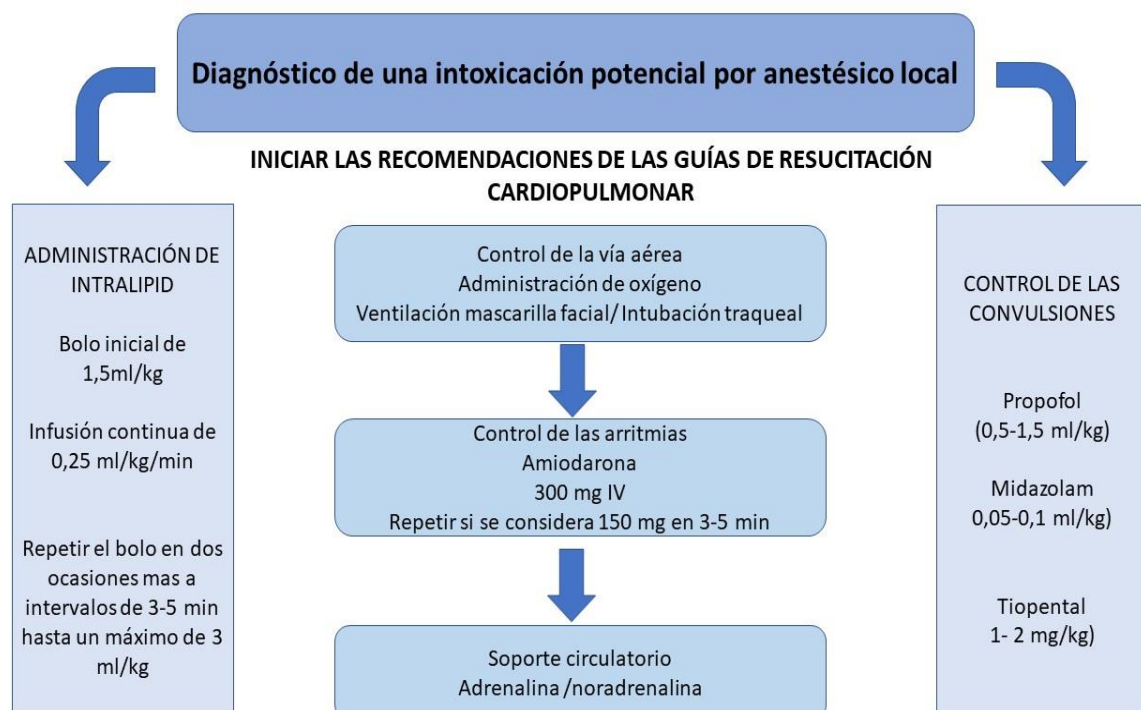


Figura 5. Algoritmo del manejo de una intoxicación sistémica por AL. Modificado de la referencia 46.

Toxicidad del sistema nervioso central de los anestésicos locales

Las manifestaciones iniciales de la toxicidad del sistema nervioso central (SNC) por AL incluyen: mareo, visión borrosa, entumecimiento perioral, hormigueo facial, inquietud y tinnitus. Con el aumento progresivo de las concentraciones plasmáticas aparecen temblores y contracciones musculares faciales y de las extremidades. Concentraciones superiores se asocian con la aparición de convulsiones tónico-clónicas, que parecen deberse a que los AL deprimen inicialmente las vías inhibitorias en la corteza cerebral. Esto permite la acción sin oposición de las vías de excitación del SNC (que son más resistentes a los AL), lo que da lugar a las convulsiones. Finalmente, con un aumento mayor de la concentración de AL en el plasma, se inhiben tanto las vías nerviosas inhibitorias como las excitatorias, lo que conduce a una depresión del SNC, reducción del nivel de conciencia y, eventualmente, coma y muerte.

Los efectos adversos potenciales de las convulsiones inducidas por los AL son la hipoxemia arterial, la acidosis metabólica y la aspiración pulmonar del contenido gástrico. El pilar del tratamiento de las convulsiones inducidas por los AL, como en todas las convulsiones, está dirigido al tratamiento sintomático, asegurar la vía aérea del paciente y facilitar la ventilación adecuada garantizando el suministro de oxígeno a los pulmones y evitando la broncoaspiración. Figura 5.

Los fármacos que deben usarse para detener las convulsiones inducidas por AL son las benzodiacepinas. La más usada es el diazepam, aunque también se recomienda el uso de midazolam, propofol o de tiopental. Con relación al propofol, es un fármaco cardiodepresor que se debe emplear con precaución y en dosis bajas siendo no recomendable cuando aparecen signos de inestabilidad cardiovascular⁴⁶.

Toxicidad cardíaca de los anestésicos locales

El sistema cardiovascular generalmente es menos susceptible a la toxicidad por AL en comparación con el SNC. Es decir, la dosis de AL necesaria para producir toxicidad en el SNC es en general inferior a la dosis de AL requerida para producir cardiotoxicidad. Esta relación de dosis tóxica cardiovascular/SNC es diferente dependiendo del AL, considerándose este margen muy inferior en el caso de la bupivacaína en comparación con la lidocaína⁴⁶.

Los AL ejercen sus efectos cardiotóxicos principalmente a través del bloqueo de los canales de Na⁺ dependientes de voltaje en el miocardio. La unión al canal del Na⁺ depende de la configuración del canal, que puede estar configurado tanto en estado abierto como cerrado. En general, los AL se unen más activamente cuando las membranas están despolarizadas y los canales de Na⁺ hacen la transición del estado “abierto” a “estado inactivado”. Los AL tienen menos actividad cuando los canales de Na⁺ están en estado de “reposo” o cerrado^{42,48,49}.

Clarkson y Hondeghem observaron en un modelo in vitro en ventrículo de cobaya que la lidocaína bloquea los canales de Na⁺ con una cinética rápida, tanto en el inicio de bloqueo como en su disociación del canal: “fast-in fast-out”, en la terminología anglosajona. Sin embargo, la bupivacaína bloquea estos canales con un inicio lento y una disociación lenta en bajas concentraciones: “slow-in slow-out” en la terminología anglosajona; o con un inicio rápido, pero con una disociación lenta en concentraciones más altas: “fast-in slow-out”⁴⁹, en la terminología anglosajona. Figura 6.

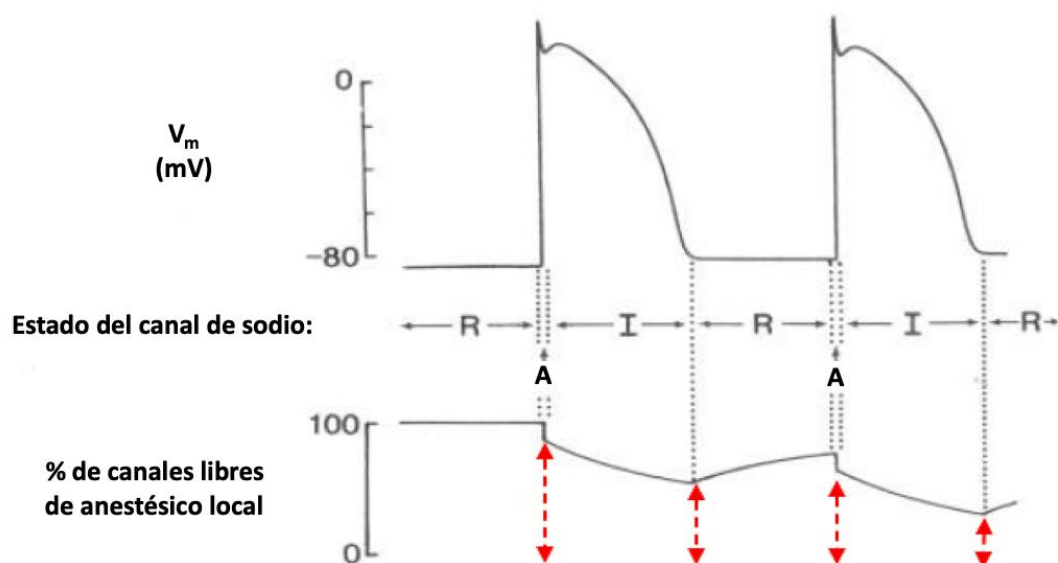


Figura 6. Esquema mostrando los cambios en la cinética de los canales de Na^+ (en medio) y su bloqueo por AL (inferior) y en la parte superior el potencial de acción ventricular. V_m : voltaje transmembrana. R= reposo; A: abierto; I: inactivado. El AL se une a los canales de Na^+ cuando está en estado abierto e inactivado y tiene muy baja actividad por el canal en estado de reposo. Como se observa en el medio del esquema, los canales de Na^+ están en estado de reposo en diástole, se abren transitoriamente durante la fase de despolarización rápida (fase 0) y están en estado inactivado (cerrados) durante la fase de meseta. En la parte inferior se muestra que tras un largo reposo todos los canales están libres de fármaco, pero durante el potencial de acción se unen al canal en estado abierto e inactivado. La disociación durante la diástole es dependiente del tiempo e incompleta, resultando en una acumulación de canales bloqueados por el AL con los sucesivos latidos. Modificado de la referencia 49.

El concepto es que el bloqueo de los canales de Na^+ se inicia durante el desarrollo del potencial de acción y se libera en el intervalo diastólico entre los latidos. Si el tiempo diastólico es corto la disociación del AL de los canales es incompleta, lo que resulta en una acumulación del fármaco con los latidos sucesivos (Figura 6). La consecuencia clínica es que los AL se disocian más lentamente del corazón cuando la frecuencia cardíaca es rápida,

incrementándose así la cardiotoxicidad. En el caso de la bupivacaína, la recuperación del bloqueo es siempre lenta y el bloqueo de los canales de Na^+ se acumula incluso con frecuencias muy bajas, hasta de 60 latidos por minuto (lpm). Esto justifica la gran potencia de la bupivacaína en deprimir la conducción, incluso con frecuencias cardíacas fisiológicas. En la Figura 7 se muestra un ejemplo del efecto de la bupivacaína en la conducción cardíaca con frecuencias cardíacas elevadas o efecto use-dependence.

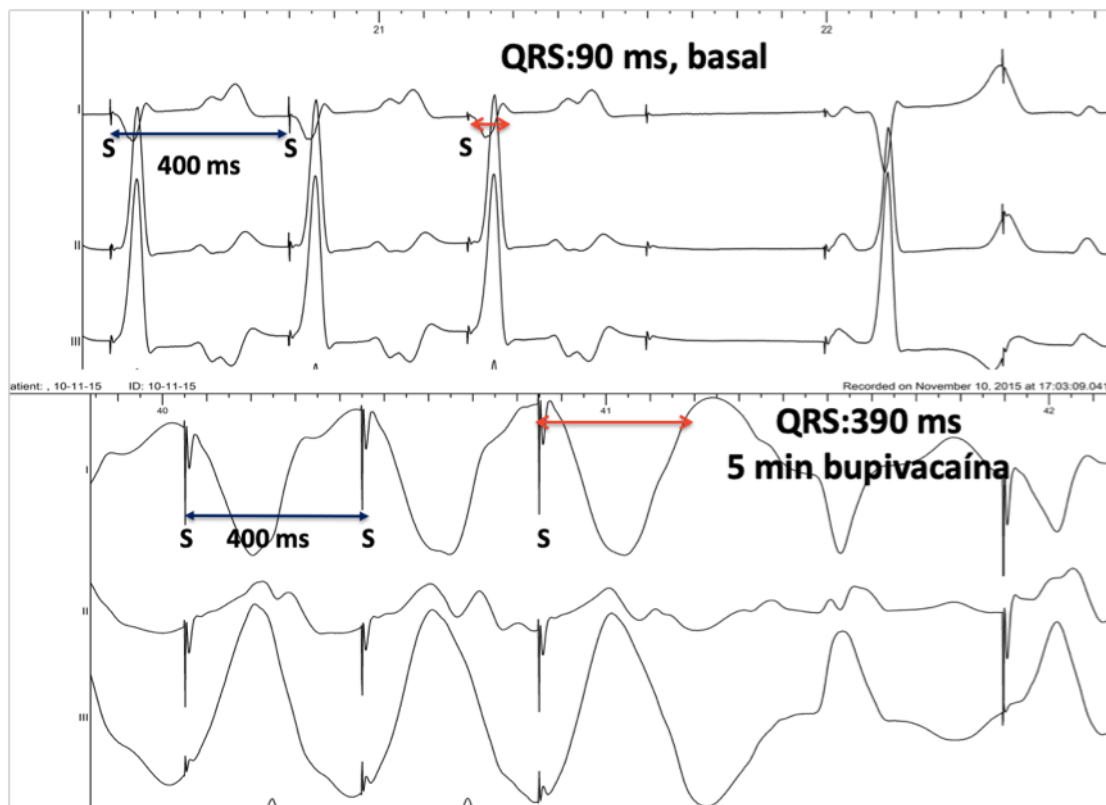


Figura 7. Registro electrocardiográfico realizado en un estudio de toxicidad por bupivacaína en un modelo porcino de nuestro grupo de investigación. El panel superior muestra las derivaciones I, II, III, antes de la administración de la bupivacaína. Se muestra la duración del intervalo QRS (flecha roja) tras la aplicación de un tren de estimulación ventricular continua mediante un catéter intracavitario con una frecuencia de estimulación de 400 milisegundos (150 lpm) (flecha azul) en este caso de 90 ms. En el panel inferior, a los 5 minutos de la administración de la bupivacaína se observa el intenso efecto en la conducción ventricular y como el QRS se ha ensanchado hasta 390 ms. S: extraestímulo.

Por otro lado, se ha demostrado que la ropivacaína bloquea los canales de Na^+ con una cinética rápida en el inicio de bloqueo y con una disociación media del canal: “fast-in medium-out”⁵⁰, en la terminología anglosajona. La constante de disociación (entre ligando y receptor) de la bupivacaína es casi diez veces mayor que la de la lidocaína, lo que resulta en una depresión cardíaca prolongada y casi irreversible⁴⁶.

Existe una correlación positiva entre la solubilidad del AL en lípidos y la inhibición de la contractilidad cardíaca, evidencia adicional para el hallazgo clínicamente relevante de que la ropivacaína es menos tóxica que la levobupivacaína, que a su vez es menos tóxica que la bupivacaína racémica, a pesar de una potencia casi idéntica en el bloqueo de los nervios periféricos. La cardiotoxicidad relativa de los AL se estima mediante el cálculo de la dosis (o concentración en plasma) necesaria para producir colapso cardiovascular.

Los AL también producen una depresión dosis dependiente del tiempo de conducción y de la actividad marcapasos espontánea. El bloqueo persistente de los canales de Na^+ predispone a las arritmias por reentrada en caso de intoxicación grave^{46,48,51}.

En concentraciones lo suficientemente elevadas los AL inhiben otros canales, receptores y enzimas. Así se han descrito el bloqueo de canales de Ca^{+2} , K^+ y canales HERB en el miocardio, lo que contribuye a un riesgo adicional de cardiotoxicidad de estos agentes^{46,48,51}.

Los AL retardan la respiración mitocondrial en las células de metabolización rápida reduciendo la síntesis de adenosina trifosfato. Este efecto sobre el metabolismo intracelular junto con los efectos sobre los canales de Ca^{+2} , pueden justificar los efectos sobre la contractilidad, la conducción auriculoventricular y la dificultad de la resucitación después de una intoxicación por AL^{46,51}.

La expresión electrocardiográfica del bloqueo de los canales de Na^+ se manifiesta como una prolongación del intervalo PR y una ampliación del complejo QRS. Figura 8.

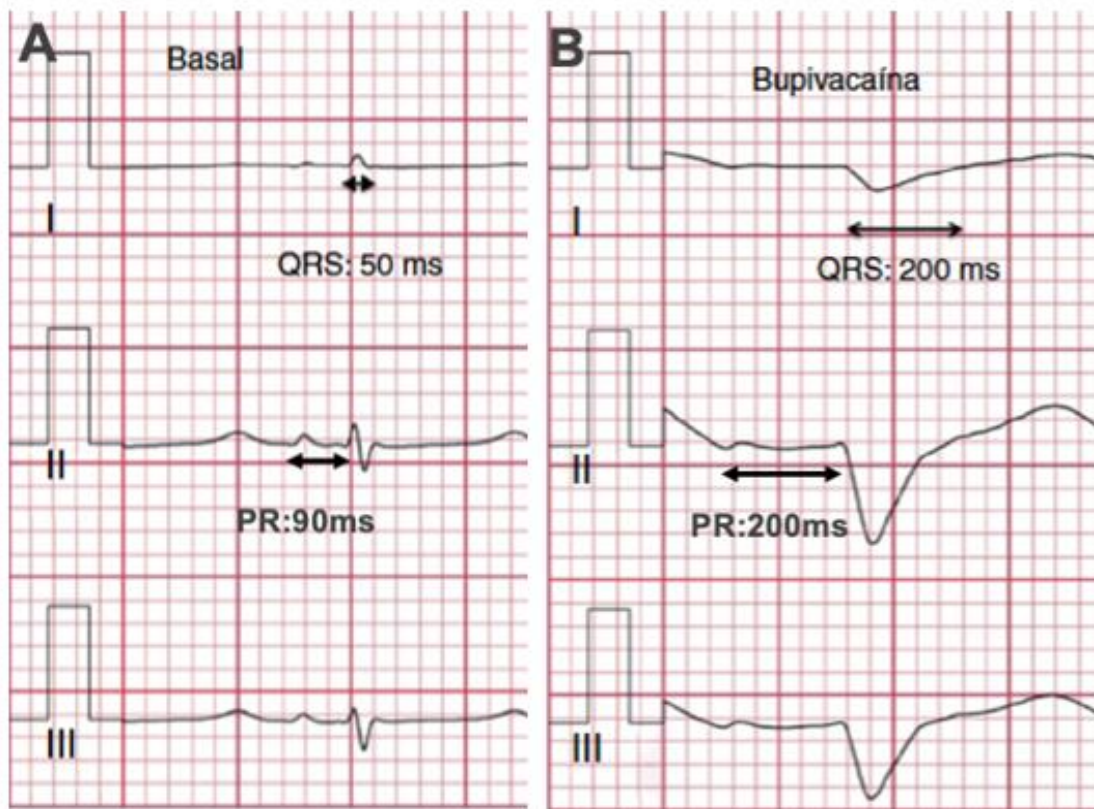


Figura 8. Registro electrocardiográfico en un experimento de estudio de toxicidad por bupivacaína en un modelo porcino de nuestro grupo de investigación. El panel A muestra las derivaciones I, II y III de forma basal antes de la administración de bupivacaína. En el registro se observa la duración del intervalo QRS (50 ms) y PR (90 ms). El panel B muestra las derivaciones I, II y III a los 5 minutos de la administración de 4 mg/kg de bupivacaína iv. En el registro se observa un incremento muy importante en los intervalos PR (200 ms) y QRS (200 ms) como muestra del efecto intenso de la bupivacaína en los canales de Na^+ del corazón.

Factores agravantes de la toxicidad cardíaca durante una intoxicación por AL son la hipoxia, la hipercapnia, la acidosis, la hiperpotasemia, la hponatremia, la hipotermia o el embarazo⁴⁶.

Continúa el debate sobre si la toxicidad cardíaca inducida por AL resulta de una disfunción electrofisiológica (arritmias y/o trastornos de conducción) y/o una disfunción contráctil. Incluso en concentraciones muy altas, ciertos AL como por ejemplo la lidocaína, casi nunca se asocian con trastornos de conducción o arritmias ventriculares. En contraste, otros AL como

la bupivacaína inducen alteraciones en la conducción y arritmias ventriculares de forma prominente durante una intoxicación sistémica^{46,51}.

Sin embargo, también existe evidencia de que en concentraciones suficientemente altas todos los AL pueden producir disfunción contráctil. Para algunos autores las manifestaciones cardiovasculares dependen del AL administrado. Además, se sospecha que cuando la toxicidad es "electrofisiológica", el mecanismo subyacente probablemente se relaciona con la unión del AL a los canales de Na⁺ cardíacos. Cuando la sintomatología cardíaca se manifiesta como depresión de la contractilidad ventricular, posiblemente es por la afectación de otras dianas moleculares^{49,51}.

Reacciones alérgicas de los anestésicos locales

Se cree que menos del 1% de todas las reacciones adversas a los AL son verdaderas reacciones alérgicas. Existen tres causas potenciales para el desarrollo de una reacción alérgica a los AL: que se trate de una reacción alérgica al propio anestésico, a sus metabolitos o a otros componentes de la solución del AL. Un ejemplo de reacción alérgica por la exposición a metabolitos es el ácido paraaminobenzoico (PABA), producto de degradación de los AL tipo éster, lo que hace que este grupo de AL sea más propenso que el grupo amida a causar reacciones alérgicas. También pueden ocurrir reacciones alérgicas a otros componentes de la solución anestésica como por ejemplo al conservante metilparabeno, utilizado en algunas preparaciones comerciales, tanto de AL tipo amida como tipo éster. No existe sensibilidad cruzada entre las dos clases de AL, por lo tanto, no es esperable que un paciente alérgico a los AL tipo éster sea alérgico a los AL tipo amida.

1.3. ROPIVACAÍNA

La ropivacaína es un AL tipo amida de larga duración sintetizado en 1985 por Akerman a partir de la mepivacaína, con el propósito de reducir la toxicidad y mejorar la relación del perfil relativo al bloqueo motor y sensitivo. Actualmente es uno de los AL más empleados en la práctica clínica habitual, en especial en la AR, principalmente en la anestesia epidural obstétrica, en bloqueos nerviosos y en infiltración local. La ropivacaína tiene una cadena lateral propilo en lugar de una cadena lateral de butilo, por ello se considera un enantiómero S puro, a diferencia de la bupivacaína, que es una mezcla racémica. Este cambio quiral se traduce en una absorción más lenta, lo que resulta en niveles más bajos en sangre en comparación con una misma dosis de bupivacaína⁵².

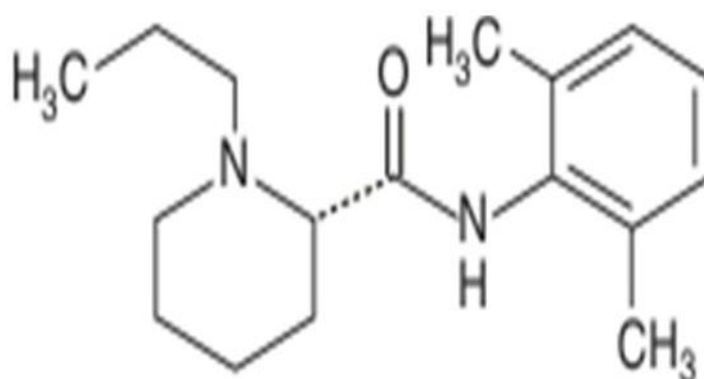


Figura 9. Estructura química de la ropivacaína. Modificado de la referencia 41.

La ropivacaína es ligeramente menos potente que la bupivacaína para producir anestesia cuando se usa en concentraciones más bajas. Sin embargo, en concentraciones iguales o mayores de 0,50%, produce un bloqueo intenso con una duración ligeramente más corta que la de la bupivacaína. En concentraciones de 0,75%, el inicio del bloqueo es casi tan rápido como el de la mepivacaína al 1,5% o el de la cloroprocaina al 3%.

Por todas estas razones, la ropivacaína se ha convertido en uno de los AL de acción prolongada más utilizados en el bloqueo de los nervios periféricos.

1.3.1. Mecanismo de acción

La ropivacaína produce efectos similares a otros AL a través de la inhibición reversible de la entrada de iones de Na^+ , bloqueando la conducción de impulsos en las fibras nerviosas. Esta acción es potenciada por una inhibición dosis dependiente de los canales de K^+ .

Tiene acción selectiva sobre las fibras nerviosas $\text{A}\delta$ y C que participan en la transmisión del dolor, más que sobre las fibras nerviosas $\text{A}\beta$, involucradas en la función motora, lo que resulta en una diferenciación sensorial motora que puede ser útil cuando el bloqueo motor es indeseable⁵².

1.3.2. Farmacodinamia

Existe una relación directa entre la liposolubilidad de los AL y su potencia y toxicidad. La ropivacaína es menos liposoluble y, por lo tanto, menos potente que la bupivacaína, por lo que es menos probable que penetre en grandes cantidades en las fibras nerviosas, principalmente en las miélicas. Esta propiedad, junto con sus propiedades estereoselectivas, contribuyen a que la ropivacaína tenga un umbral de cardiotoxicidad y de toxicidad del SNC mayor que la bupivacaína^{52,53}.

Un estudio en voluntarios sanos mostró que los efectos sobre el SNC ocurrían de forma más precoz que los efectos cardiotóxicos durante una infusión intravenosa de ropivacaína de $10 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1}$ ⁵⁴.

Otro efecto descrito de la ropivacaína es la inhibición de la agregación plaquetaria a nivel sanguíneo en concentraciones de 0,375% y de 0,188%, que corresponden con las que se pueden encontrar en el espacio epidural.

Al igual que otros AL, la ropivacaína tiene actividad antibacteriana in vitro, inhibiendo el crecimiento de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*⁵².

1.3.3. Farmacocinética

Absorción y distribución

La concentración plasmática de la ropivacaína depende de la dosis total administrada, de la vía de administración, de la hemodinámica del paciente y de la vascularización del lugar de administración. La semivida media de la fase inicial de absorción es de aproximadamente 14 min, seguido de una fase más lenta con una absorción media de 4,2 horas. Así, por ejemplo, la administración intravenosa de 3 mg.kg^{-1} de ropivacaína se asocia con unos niveles en sangre arterial a los 15 min de $2,41 \pm 0,52 \text{ } \mu\text{g.ml}^{-1}$ ⁵⁵.

El 94% de la ropivacaína se une a proteínas plasmáticas, principalmente a la glucoproteína ácida $\alpha 1$. Durante las infusiones continuas se produce un aumento del grado de unión de la ropivacaína a dichas proteínas plasmáticas. Cuando este grado de unión disminuye se produce el aclaramiento de la ropivacaína y, en consecuencia, una disminución de los niveles plasmáticos de la misma⁵².

Metabolismo y excreción

La ropivacaína se metaboliza casi en su totalidad por vía hepática, eliminándose apenas un 1% del fármaco sin cambios por la orina. El metabolismo hepático se produce predominantemente por hidroxilación aromática a 3'-hidroxi-ropivacaína por el citocromo P450 (CYP) 1A2 y por N-desalquilación a 2',6'-pipecoloxilidida por el citocromo CYP3A4.

El riñón es el principal órgano excretor, siendo el 86% del fármaco excretado por la orina. Tiene una vida media de eliminación de $1,8 \pm 0,7$ horas tras la administración intravenosa, con unos valores de aclaramiento de $41,1 \pm 8,2 \text{ ml.min}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ ⁵².

1.3.4. Tolerabilidad

En general, la ropivacaína es bien tolerada independientemente de la vía de administración. A penas el 5% de los pacientes que reciben ropivacaína presentan eventos adversos, los cuales son reacciones asociadas al grupo de AL tipo amida y son dosis dependientes. Los efectos secundarios más

frecuentes son la hipotensión (32%), náuseas (17%), vómitos (7%), bradicardia (6%) y dolor de cabeza (5%). Los efectos adversos asociados a la administración epidural de ropivacaína aumentan con la edad. Así, por ejemplo, la incidencia de bradicardia en pacientes mayores de 61 años es del 61% y en pacientes de 40 a 61 años es del 15%. La incidencia de hipotensión arterial es del 74% en mayores de 61 años y del 20% en pacientes de 18 a 40 años⁵².

1.3.5. Aplicación clínica

La ropivacaína es un AL de uso muy frecuente en la práctica clínica habitual. Se utiliza principalmente para anestesia quirúrgica en infiltraciones locales, realización de BNP, anestesia intradural y, sobre todo, para anestesia epidural obstétrica durante el parto y/o cesárea. Otro campo muy relevante en la práctica clínica es su utilización para el tratamiento del dolor perioperatorio. En este contexto, las concentraciones y dosis de AL son menores que en la anestesia quirúrgica. En este sentido se ha utilizado de forma eficaz en la analgesia vía epidural en cirugía torácica, en cirugía abdominal, en cirugía ortopédica y en cirugía de miembro inferior⁵².

Su utilización en la anestesia espinal ha mostrado menor potencia que la bupivacaína y necesita dosis superiores. Las soluciones hiperbáricas en comparación con las hipobáricas se asocian con un inicio y final del bloqueo más rápido. Sin embargo, la extensión del bloqueo y duración tras la administración de ropivacaína en solución hiperbárica a nivel intratecal varía considerablemente. La coadministración de un opioide reduce la dosis total de AL y prolonga la duración analgésica sin prolongar la duración del bloqueo motor⁵².

La ropivacaína en los BNP se utiliza en concentraciones de 0,5 o 0,75% y proporciona condiciones similares a las obtenidas con la bupivacaína o la levobupivacaína al 0,5%⁵².

En relación a los bloqueos fasciales, el más estudiado es el bloqueo de plano transversal abdominal o "TAP Block" y los estudios realizados han empleado la ropivacaína en concentraciones de 0,2%, 0,25%, 0,375%, 0,5% y 0,75%²³. Incluso se han empleado concentraciones tan bajas como de 0,15% en un paciente con fallo cardíaco y renal⁵⁶. Sin embargo, un metanálisis

reciente ha mostrado que en cirugía abdominal la concentración de ropivacaína en la técnica de bloqueo TAP debe ser de 0,375% para conseguir eficacia analgésica⁵⁷. En la Tabla II, se muestran las dosis recomendadas de ropivacaína en diferentes procedimientos.

Tabla II. Indicaciones y dosis de ropivacaína en diferentes contextos en la práctica clínica habitual

INDICACIÓN EN ADULTOS	CONCENTRACIÓN (%)	VOLUMEN	DOSIS
ANESTESIA QUIRÚRGICA:			
- Epidural lumbar: cesárea	0,75	15 - 20 ml	113 - 150 mg
- Epidural lumbar: otras cirugías	0,75 1	15 - 20 ml 15 - 20 ml	113 - 188 mg 150 - 200 mg
- Epidural torácica (dosis única en tratamiento dolor postoperatorio)	0,75	5 - 15 ml	38 - 113 mg
- Anestesia espinal	0,5	3 - 4 ml	15 - 20 mg
- Bloqueo nervioso periférico	0,75	1 - 30 ml	75 - 300 mg
- Infiltración	0,75	1 - 30 ml	7,5 - 225 mg
DOLOR POSTOPERATORIO:			
- Epidural lumbar (infusión continua)	0,2	6 - 10 ml/h	12 - 20 mg/h
- Epidural torácica (infusión continua)	0,2	6 - 14 ml/h	12 - 28 mg/h
- Bloqueo nervioso periférico (infusión continua)	0,2	5 - 10 ml/h	12 - 20 mg/h
- Infiltración	0,2	1 - 100 ml	2 - 200 mg
- Intraarticular	0,75	20 ml	150 mg
- Bloqueos fasciales [#]	0,15 hasta 0,75	15 - 20 ml bilateral	45 - 300 mg
ANALGESIA EN EL PARTO:			
- Bolos	0,2	10 - 20 ml	20 - 40 mg
- Bolos intermitentes*	0,2	10 - 15 ml	20 - 30 mg
- Infusión continua	0,2	6 - 14 ml/h	12 - 28 mg/h

#: Modificada de referencia 57.

* Intervalos mínimos de 30 minutos. Modificada de referencia 52.

1.3.6. Ropivacaína proliposomal

Una nueva preparación proliposomal de ropivacaína se está desarrollando en estudios iniciales en animales y en voluntarios humanos como posible alternativa para obtener una analgesia más prolongada (en torno a 30 horas), con una eliminación retardada y una redistribución prolongada en plasma, lo que permitirá utilizar hasta un octavo de la dosis de ropivacaína normal⁵⁸.

Los liposomas aparecen y empiezan a liberar su contenido de ropivacaína solo cuando el aceite entra en contacto con soluciones acuosas, incluido el plasma sanguíneo.

La ventaja del aceite proliposomal formado por múltiples vesículas de ropivacaína radica en su facilidad de preparación y en su estabilidad en almacenamiento, lo que permite su mantenimiento intacto a temperatura ambiente durante más de dos años⁵⁸.

1.4. TOXICIDAD DE LA ROPIVACAÍNA

Como se ha referido previamente, la ropivacaína es menos tóxica que la bupivacaína, habiendo reemplazado a esta en muchas indicaciones en la práctica clínica. Sin embargo, a pesar de su menor toxicidad, su administración no está exenta de complicaciones potencialmente graves como consecuencia de su administración accidental intravascular o por sobredosis como consecuencia de un aumento de su absorción desde el lugar de inyección⁵⁹⁻⁶⁴.

1.4.1. Toxicidad neurológica de la ropivacaína

Como el SNC es más sensible que el sistema cardiovascular a la toxicidad por AL, la intoxicación por ropivacaína se caracteriza inicialmente por síntomas inespecíficos de activación del SNC. Estos incluyen la aparición de temblores, contracciones musculares, entumecimiento de la lengua, parestesias, disartria,

mareos y trastornos visuales. Los signos más graves incluyen rigidez muscular, convulsiones, coma e insuficiencia y/o parada respiratoria que pueden culminar en depresión cardiovascular y muerte^{54,65}.

Los umbrales de concentración plasmática tóxica para la ropivacaína no están bien caracterizados y se basan especialmente en un artículo clásico de Knudsen et al., que comparó los efectos de la administración de ropivacaína y bupivacaína intravenosa a 12 voluntarios a una velocidad de 10 mg.min⁻¹, con un límite de 250 mg, hasta que aparecieron los síntomas típicos de toxicidad del SNC. La toxicidad clínica se produjo en un amplio rango de concentración, de modo que el límite inferior observado en este estudio puede considerarse como un umbral de seguridad más apropiado que el valor de concentración media que se cita habitualmente. La concentración arterial, por encima de la venosa, probablemente representa la concentración tóxica en el lugar “efecto” y, por lo tanto, es la más relevante. Otro factor importante en términos de toxicidad es que la fracción libre de ropivacaína es inversamente proporcional a la concentración de proteínas, especialmente la glicoproteína ácida α_1 que, por otro lado, aumenta con el estrés quirúrgico. Los umbrales de concentración arterial tóxica de ropivacaína libre en el estudio de Knudsen oscilaron entre 0,34-0,85 (media 0,56) $\mu\text{g.ml}^{-1}$ y entre 3,4-4,3 (media 4,3) $\mu\text{g.ml}^{-1}$ para las concentraciones de ropivacaína libre y total, respectivamente. Los umbrales de concentración venosa tóxica variaron de 0,01-0,24 (media 0,15) $\mu\text{g.ml}^{-1}$ a 0,5-3,2 (media 2,2) $\mu\text{g.ml}^{-1}$ para concentraciones de ropivacaína libre y total, respectivamente. Los síntomas neurológicos aparecieron en un intervalo de 2 a 8 min tras el inicio de la infusión intravenosa⁵⁴. Otros autores como Scott et al., reportaron síntomas leves de toxicidad del SNC con concentraciones venosas de ropivacaína que oscilaban entre 1-2 $\mu\text{g.ml}^{-1}$ en voluntarios no premedicados que recibieron una administración intravenosa de ropivacaína⁹³.

Los estudios en animales que evalúan la toxicidad de la ropivacaína en el SNC analizan el umbral convulsivo mostrando que este oscila entre 2,9-4,5 mg.kg⁻¹ en ratas conscientes y de 13,2 mg.kg⁻¹ cuando están anestesiadas. En perros conscientes la dosis se sitúa entre 4,9 mg.kg⁻¹ y en ovejas conscientes, 3,5 mg.kg⁻¹ con niveles en plasma de 17 $\mu\text{g.ml}^{-1}$. Las dosis descritas que asocian convulsiones son 1,5 a 2,5 veces superiores en comparación con la

bupivacaína y similares a la levobupivacaína. Así mismo, las dosis relativas requeridas para inducir convulsiones están influenciadas por la vía y la velocidad de la inyección (intravenosa, intraperitoneal, infusión continua, en bolo iv...), la rapidez con la que se alcanza un nivel sanguíneo determinado, si el animal está despierto o anestesiado o por el estado ácido-básico. Estas diferencias en los métodos experimentales hacen que las comparaciones entre los estudios de toxicidad del SNC a menudo sean difíciles de interpretar⁶⁶.

1.4.2. Toxicidad cardiovascular de la ropivacaína

La ropivacaína es considerada un AL potente que se asocia con una menor toxicidad cardíaca en comparación con otros AL de larga duración como la bupivacaína o la levobupivacaína. A pesar de esta consideración, se han descrito numerosos casos clínicos en los que su administración accidental ha ocasionado complicaciones importantes incluyendo arritmias graves, episodios de taquicardia ventricular e incluso parada cardíaca^{59,69,67}.

Su mecanismo de cardiotoxicidad se relaciona, al igual que otros AL, con la inhibición de los canales de Na^+ , cuya afinidad depende del estado del canal. De forma similar a la bupivacaína, el bloqueo de los canales de Na^+ se magnifica si la frecuencia cardíaca aumenta, debido a que condiciona un menor tiempo para la recuperación de los canales de Na^+ bloqueados. Su cinética, tal y como se reflejó anteriormente, es rápida en el inicio del bloqueo del canal y tiene una duración media en cuanto a la disociación del mismo ("fast-in medium-out"). Es interesante la comparación entre el tiempo de liberación de los canales de Na^+ de los diferentes AL. Así, para la lidocaína es de 0,15 segundos (s), lo que justifica su uso como antiarrítmico en la práctica clínica. Sin embargo, para la bupivacaína es de 1,5 s y para la ropivacaína es de 1 s^{49,50,68}. Esto justifica el denominado fenómeno "frecuencia-dependiente" o "use dependence", que clínicamente se manifiesta por un enlentecimiento de la conducción y un ensanchamiento del intervalo QRS que se magnifica con el incremento de la frecuencia cardíaca. Este fenómeno puede no ser tan manifiesto con frecuencias cardíacas más lentas como puede objetivarse en la Figura 10.

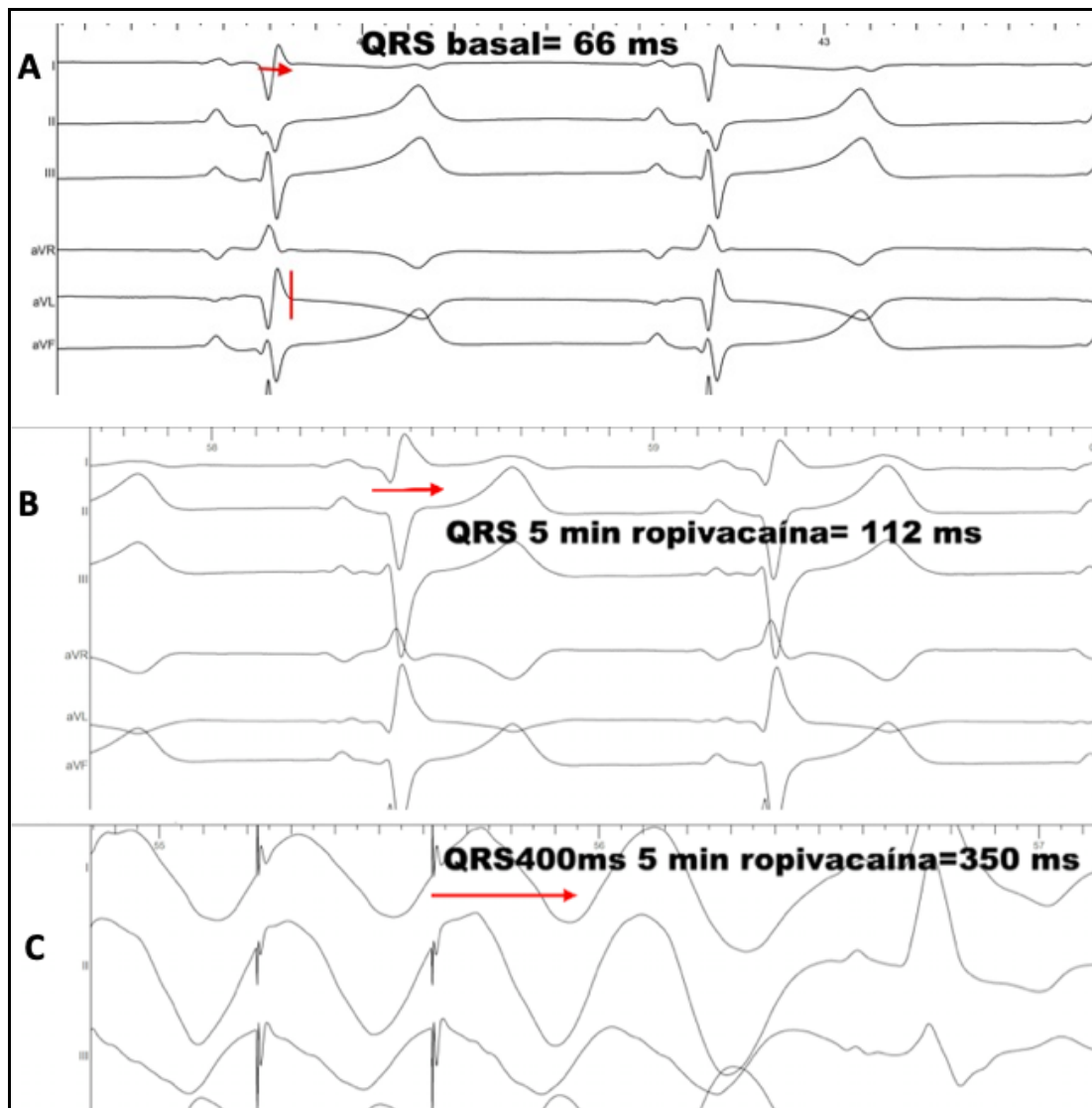


Figura 10. Registro electrocardiográfico realizado en un estudio de toxicidad por ropivacaína en un modelo porcino de nuestro grupo de investigación. **Panel A:** se muestran las derivaciones I, II, III, aVR, aVL y aVF en situación basal previo a la administración de ropivacaína. Se muestra la duración del intervalo QRS (flecha roja) en ritmo sinusal, en este caso de 66 ms. **Panel B:** registro realizado a los 5 min de la administración de 5 mg.kg⁻¹ de ropivacaína. El QRS sinusal se ha prolongado mostrando una duración de 112 ms. **Panel C:** evaluación del efecto use-dependence a los 5 min de la administración de 5 mg.kg⁻¹ de ropivacaína. Tras la aplicación de un tren de estimulación ventricular continua mediante un catéter intracavitario con una frecuencia de estimulación de 400 ms (150 lpm), se observa el intenso efecto en la conducción ventricular y cómo el QRS se ha ensanchado hasta 350 ms.

En un modelo in vitro de músculo ventricular de conejo, la ropivacaína redujo la amplitud del potencial de acción y la tasa máxima de despolarización, aunque con menor intensidad que la bupivacaína y de forma más potente, en comparación con la lidocaína. En dosis altas, en este mismo estudio, se observó que la ropivacaína producía inexcitabilidad de las fibras de Purkinje y bloqueo de la conducción, aunque de menor duración en comparación con la bupivacaína⁶⁹.

Reiz et al., evaluaron en un modelo porcino el efecto cardiotóxico de concentraciones equipotentes de ropivacaína, bupivacaína y lidocaína administrando los fármacos en la arteria coronaria descendente anterior para evitar las interacciones asociadas al efecto cardiovascular excitatorio mediado por la activación del SNC. Se administraron dosis equipotentes de lidocaína, ropivacaína y bupivacaína y se evaluó la repercusión hemodinámica y electrocardiográfica de forma continua. En este estudio in vivo la depresión miocárdica fue proporcional a la potencia del AL mientras que, en dosis equipotentes, el efecto en la prolongación del intervalo QRS, como signo de toxicidad electrofisiológica, fue más del doble con la bupivacaína en comparación con la ropivacaína y ambas prolongaron significativamente más el QRS que la lidocaína⁷⁰.

El estudio de Knudsen mencionado previamente analizó los efectos en el ECG de la administración de ropivacaína intravenosa en voluntarios sanos. La media de dosis administrada fue de 115 ± 29 mg y se observó un incremento en el intervalo QRS mínimo del 2,4% en 3 pacientes. No observaron cambios en el intervalo PR ni en el intervalo QT corregido (QTc)⁵⁴.

La ropivacaína también interactúa, aunque en menor medida, sobre los canales de Ca^{2+} que intervienen en el acoplamiento mecánico del miocardio y en los canales de K^{+} encargados de la repolarización cardíaca y estabilización del potencial de reposo⁶⁸.

La ropivacaína, al igual que otros AL, posee efectos a nivel intracelular en el miocardio. Se han observado efectos depresores en las enzimas de fosforilación oxidativa de los cardiomiocitos prácticamente idénticos para la bupivacaína, lidocaína y ropivacaína. La síntesis de ATP mitocondrial también se afecta por los AL de forma proporcional a su liposolubilidad, lo que justifica

una mayor toxicidad mitocondrial para la bupivacaína, siendo intermedia para la ropivacaína y casi mínima para la lidocaína⁶⁸.

A concentraciones elevadas, la ropivacaína produce un efecto inotrópico negativo que da lugar a una disminución del gasto cardíaco, del volumen sistólico y de la fracción de eyección ventricular. La depresión miocárdica se acrecienta en presencia de agentes bloqueantes de los canales de Ca^{+2} ⁶⁸.

Este efecto directo depresor del miocardio junto a las alteraciones electrofisiológicas descritas, favorecen la aparición de arritmias ventriculares y de una profunda disfunción contráctil que finalmente puede resultar en bradicardia extrema y paro sinusal⁶⁶.

Cardiotoxicidad de la ropivacaína mediada indirectamente por la activación del sistema nervioso central

La función cardiovascular está estrechamente controlada por el SNC, que a su vez es afectado intensamente por los AL. Estos deprimen los impulsos espontáneos del núcleo del tracto solitario que es un importante regulador de la función cardíaca. La consecuencia se traduce en la aparición de episodios de bradicardia grave, hipotensión, ritmos de Wenckebach y arritmias ventriculares malignas. A su vez, la estimulación del SNC en su fase excitatoria produce hipertensión y taquicardia como consecuencia de la estimulación del sistema nervioso simpático. Estos síntomas pueden inicialmente ocultar los efectos depresores miocárdicos que se asocian con los fenómenos descritos con anterioridad y que conducen al colapso cardiovascular^{46,66,68}.

El conjunto de los efectos cardiovasculares de la ropivacaína mostrados tanto en estudios experimentales como en la descripción de casos clínicos, sugiere que la ropivacaína no está exenta de efectos cardiotóxicos y de toxicidad neurológica. Si bien, en comparación con otros AL como la bupivacaína, su toxicidad en general parece menor. Sin embargo, la relación entre la potencia anestésica de la ropivacaína y su margen de seguridad ha sido fuente de controversia. La potencia in vitro de la ropivacaína es aproximadamente un 25% menor que la de la bupivacaína. Este hecho tiene importancia solo si se necesitaran dosis mayores de ropivacaína en

comparación con la bupivacaína para lograr una anestesia similar⁷¹. De hecho, la concentración mínima de ropivacaína en mujeres para analgesia epidural durante el trabajo de parto es el doble que la de bupivacaína. Por lo tanto, es importante considerar que, aunque en dosis idénticas, la ropivacaína parece tener un margen de seguridad más amplio que la bupivacaína, el potencial de toxicidad sistémica también se verá afectado por la dosis total relativa requerida para una determinada técnica de AR^{66,71}.

1.5. NIVELES DE ROPIVACAÍNA EN LA ANESTESIA LOCORREGIONAL DE LA CIRUGÍA DE MAMA

En la Tabla 1 se referenciaron los bloqueos de la pared torácica que actualmente se están realizando en la cirugía de mama. Sin embargo, hasta la fecha, no existen estudios que hayan evaluado los niveles plasmáticos de AL que se asocian a las técnicas de bloqueos fasciales adaptadas para la cirugía de mama.

Otras prácticas de AR con aplicación analgésica en la cirugía de mama sí han estudiado los niveles de ropivacaína en plasma tras su realización. Los resultados han mostrado niveles inferiores a los límites de toxicidad descritos para la ropivacaína en el bloqueo intercostal y bloqueo paravertebral^{72,73}. Aunque se describieron síntomas de irritación leve del SNC en un paciente en el momento de concentración arterial máxima de ropivacaína que fue de 1,17 $\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ y que se resolvió espontáneamente⁷³.

El bloqueo BRILMA es un bloqueo fascial indicado en la cirugía de la pared torácica, principalmente en la cirugía de mama. Los bloqueos fasciales consisten en la aplicación de AL en planos músculo-fasciales para anestesiar múltiples nervios pequeños o plexos en lugar de dirigirse a estructuras nerviosas específicas. La ecografía ha sido responsable de la realización generalizada de estas técnicas que se iniciaron con los bloqueos abdominales como el TAP, el bloqueo de la vaina posterior de los rectos y otros más recientes como el bloqueo del cuadrado lumbar, de la fascia transversalis y del erector de la espina. Estos bloqueos son técnicamente sencillos, relativamente

seguros, reducen el dolor y los requerimientos de opiáceos en muchos entornos clínicos. Proporcionan principalmente analgesia somática y se utilizan en un contexto de analgesia multimodal. Muchas de estas técnicas se realizan de forma bilateral y emplean amplios volúmenes de AL para asegurar el bloqueo exitoso de múltiples dermatomas. En consecuencia, no es inusual que la administración de AL se acerque a las dosis máximas recomendadas. Estudios previos han evaluado las concentraciones de ropivacaína en los bloqueos fasciales TAP abdominal y en el bloqueo TAP subcostal⁸⁰⁻⁸¹, mostrando que los niveles de AL superaban el margen de toxicidad que se ha descrito para la ropivacaína (2,2-4 $\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$) y acompañándose de diferentes manifestaciones clínicas.

Si bien el bloqueo BRILMA se considera una técnica anestésico-analgésica eficaz y segura, se desconoce actualmente qué dosis máxima puede ser administrada, la cinética de absorción, las concentraciones plasmáticas alcanzadas y si estas pueden afectar a los parámetros de conducción cardíaca. Hasta la fecha, no se ha descrito ningún caso de intoxicación por AL asociado a la realización de este bloqueo⁸. Como quiera que la región donde se efectúa este bloqueo se considera ampliamente vascularizada debido a la presencia de la arteria acromiotorácica a nivel infraclavicular, las arterias mamarias internas a nivel paraesternal, el paquete vasculonervioso en cada espacio intercostal y la arteria toracodorsal en el plano superficial del músculo serrato anterior^{4,9}, su realización puede asociarse con niveles plasmáticos elevados, especialmente si se precisa un bloqueo bilateral.

1.6. MODELOS ANIMALES PARA EL ESTUDIO DE LAS TÉCNICAS DE ANESTESIA LOCORREGIONAL

El uso de modelos animales en la investigación experimental, en concreto la especie porcina, sigue siendo una práctica con un valor inmensurable debido a su papel relevante en los avances científicos, tecnológicos y mejoras de la salud que pueden ser trasladados a la práctica clínica. Aunque ningún modelo animal puede replicar de forma completa la compleja fisiología y patología humana, los modelos animales son clave en la evaluación de nuevas técnicas e intervenciones. Los grandes animales se aproximan más a la fisiología humana, función y anatomía y, en general, se consideran más apropiados para los estudios preclínicos⁷⁴.

El estudio propuesto en la presente investigación pretende evaluar las concentraciones plasmáticas asociadas a un bloqueo BRILMA realizado en la pared torácica del cerdo y su impacto en la electrofisiología cardíaca en esta especie. A pesar de que la anatomía de la caja torácica del cerdo no es completamente idéntica a la del ser humano, presenta propiedades anatómicas muy semejantes. Debido a ello, podemos considerar a esta especie animal como un modelo que nos permite la valoración de la absorción del AL desde un espacio fascial del tórax. Por otro lado, el corazón del cerdo presenta muchas similitudes en la anatomía vascular, función ventricular, electrofisiología y distribución de las arterias coronarias que, sin duda, facilitan la transición desde la experimentación a la aplicación clínica⁷⁵. Estas características permiten que la investigación de una posible cardiotoxicidad, como consecuencia de la absorción de AL desde el lugar del bloqueo, sea factible y con implicaciones para la práctica clínica.

Cuando utilizamos modelos de experimentación animal debemos de tener siempre presente las diferencias potenciales en las distintas interpretaciones y el riesgo en la extrapolación de los datos obtenidos a la situación clínica en el paciente. Considerando estas precauciones, la creación de modelos reproducibles y estables para el estudio electrofisiológico de los agentes anestésicos que respeten las condiciones fisiológicas del animal, son esenciales para la evaluación de técnicas anestésicas seguras para la práctica clínica.

1.7. Anatomía del cerdo

Las especies porcinas que más se utilizan en experimentación en nuestro país son el cerdo de granja común (raza Large white) y el *Sus scrofa domesticus* o mini pig. La raza Large white se distingue de los mini pigs porque las orejas se mantienen erectas, mientras que en los *Sus scrofa domesticus* caen sobre los ojos. En los estudios cardiovasculares habitualmente se emplean animales que pesan entre 20 y 40 kg y que tienen de 2 a 4 meses de edad⁷⁴⁻⁷⁶.

Las características anatómicas de la caja torácica del cerdo son semejantes a las del ser humano pero presentan algunas diferencias. La cavidad torácica es relativamente más larga. Está formada por 14 o 15 costillas de cada lado, a diferencia de los humanos que poseemos solamente 12. Las cúpulas pleurales son relativamente más grandes y se extienden 2 o 3 centímetros por encima de las primeras costillas. Las paredes laterales del tórax son algo convexas, lo que confieren a la caja torácica del animal un aspecto cilíndrico típico de esta especie. Otra diferencia a tener en cuenta es que la parte más craneal del tórax incluye a la escápula y a las patas delanteras⁷⁷.

La única disimilitud en cuanto a inserciones musculares a nivel torácico reside en el músculo serrato anterior. Se trata de un músculo grande y serrado que se extiende entre el tórax y la escápula. Se origina a partir de las primeras nueve costillas y diez últimas vértebras cervicales y se inserta en el borde vertebral de la escápula. Este músculo se presenta como dos músculos distintos, a diferencia del ser humano. La porción superior se inserta a nivel cervical y es la que eleva la escápula y la porción posterior es la que se origina en las costillas. A diferencia de los humanos, la inserción a nivel más craneal permite que además de mantener la escápula pegada al cuerpo, también coordine los movimientos del tórax.

El suelo de la caja torácica queda tapizado por las fibras del músculo transverso del tórax y por los músculos intercostales internos en las paredes laterales. Toda la musculatura y formaciones óseas que integran la superficie interna de la cavidad torácica están revestidas por la fascia endotorácica que, a

su vez, lo está por la pleura parietal. La irrigación e inervación de las paredes del tórax son idénticas a las del ser humano⁷⁷.

En cuanto al sistema cardiovascular, el cerdo es considerado como uno de los principales mamíferos para la investigación relacionada con el aparato circulatorio puesto que presenta un corazón con una gran analogía con el corazón humano. Esta propiedad permite que los efectos de los fármacos en dosis ajustadas al peso nos permitan establecer resultados que facilitan su extrapolación al contexto clínico. Así mismo, muchos trabajos realizados en modelos porcinos, en comparación con el corazón humano, han mostrado resultados muy similares⁷⁵⁻⁷⁸.

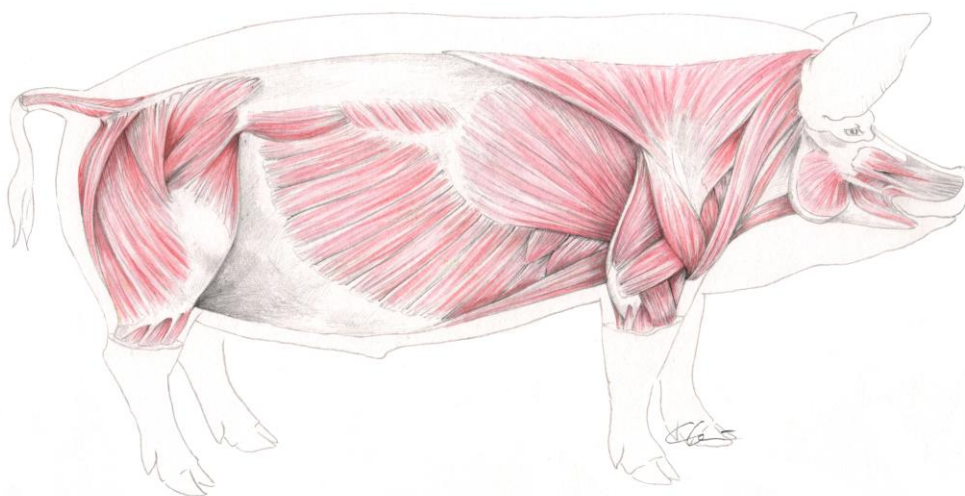
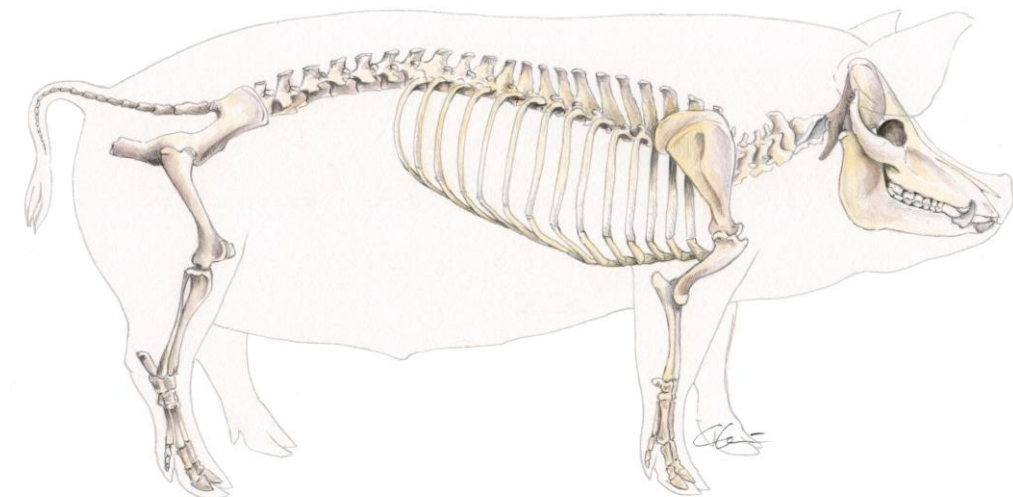


Figura 11. Imágenes de la anatomía ósea y muscular del cerdo realizadas por la ilustradora Clara Cerviño para la presente tesis doctoral. Adaptado de Mount LE and Ingram DL (1971). The pig as a laboratory animal.

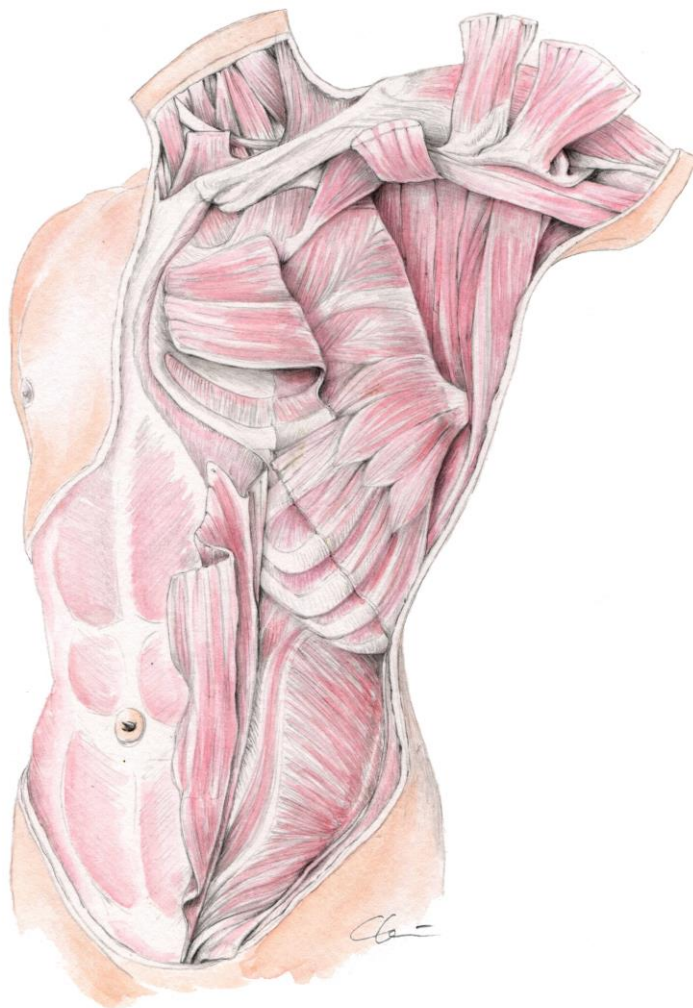


Figura 12. Imagen de la anatomía muscular de la pared torácica del ser humano realizada por la ilustradora Clara Cerviño para la presente tesis doctoral. Adaptado de Sobotta 19ª ed. (1988). Atlas de Anatomía Humana.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

JUSTIFICACIÓN DEL PRESENTE ESTUDIO

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en mujeres de todo el mundo y su incidencia se ha ido incrementando significativamente en la última década. La cirugía es el tratamiento de elección para este tipo de cáncer. Todo esto implica que junto a las mamoplastias de reducción y las mastopexias, miles de pacientes son sometidas a cirugías de mama y axila en hospitales de todo el mundo¹.

Dentro de las técnicas de anestesia regional que han surgido en la última década, el bloqueo BRILMA se adapta sin duda al concepto de rehabilitación postoperatoria precoz¹⁶. Ello se debe a que se considera una técnica ideal por su excelente calidad anestésica, escasa dificultad en su realización, reproducible en la mayoría de los pacientes y con un gran perfil de seguridad^{9,18,36}.

La región anatómica de realización de este bloqueo está ampliamente vascularizada debido a la presencia de la arteria acromiotorácica, a nivel infraclavicular; las arterias mamarias internas, a nivel paraesternal; el paquete vasculonervioso, en cada espacio intercostal y la arteria toracodorsal, en el plano superficial del músculo serrato anterior⁹. Por lo tanto, podemos considerar esta región de riesgo de gran absorción de AL, lo cual plantea la duda de que se puedan alcanzar niveles plasmáticos de AL potencialmente tóxicos tras una única dosis, en comparación con otros tejidos menos vascularizados.

Estudios previos han evaluado las concentraciones de ropivacaína en el contexto de bloqueos nerviosos como el bloqueo del plexo braquial⁷⁹, el bloqueo intercostal⁷², el bloqueo paravertebral⁷³, el bloqueo del plano transversal abdominal (TAP) o TAP subcostal⁸⁰⁻⁸³ e incluso, en infiltraciones de rodilla para artroplastias⁸⁴. En algunos de estos estudios se muestran concentraciones que pueden superar el margen de toxicidad descrito para la ropivacaína (2,2-4 µg.ml⁻¹) con diferentes manifestaciones clínicas.

La ropivacaína, tal y como se ha reflejado previamente, es un AL potente que se asocia a una menor toxicidad cardíaca en comparación con otros AL, pero no está exenta de complicaciones cardiotóxicas, mostradas tanto en estudios experimentales como en numerosos casos clínicos en los que su

administración accidental ha ocasionado complicaciones importantes incluyendo arritmias graves, episodios de taquicardia ventricular e incluso parada cardíaca^{50, 59-64,68}.

Así mismo, uno de sus efectos cardiotóxicos relacionado con el bloqueo de los canales de Na⁺ puede permanecer oculto y solo desenmascarse cuando el corazón presenta frecuencias cardíacas más rápidas, de igual manera que ocurre con otros AL como la bupivacaína^{85,86}. En este sentido debe señalarse que el periodo perioperatorio se caracteriza por presentar un aumento de la actividad simpática por la propia cirugía, el dolor y el incremento de las catecolaminas circulantes, lo que puede potenciar el riesgo arritmógeno de la ropivacaína.

Hasta la fecha, ningún estudio ha evaluado las concentraciones plasmáticas de ropivacaína tras la realización de un bloqueo BRILMA, ni si los niveles plasmáticos alcanzados afectan de alguna forma a los parámetros de conducción cardíaca o si las concentraciones de ropivacaína asociadas al bloqueo BRILMA se asocian con un fenómeno cardiotóxico frecuencia dependiente relevante.

En este contexto sería útil comparar los efectos electrofisiológicos de las concentraciones obtenidas en el bloqueo BRILMA con las alcanzadas tras una administración intravenosa en dosis tóxicas no letales.

Nuestro grupo de investigación ha ido desarrollado un modelo experimental porcino que ha facilitado la investigación de diversos aspectos relacionados con la Anestesiología, la Electrofisiología y la Toxicología desde el año 2004⁸⁶. De forma previa a la realización del presente estudio, se evaluó la extensión radiológica de dos volúmenes de contraste iodado tras la realización del bloqueo BRILMA bilateral en el cerdo, asentando las bases anatómicas para el desarrollo de este proyecto¹⁹.

Por otro lado, los estudios que pretenden evaluar una posible toxicidad por AL no pueden llevarse a cabo en pacientes por cuestiones éticas obvias. No sería pertinente evaluar los efectos de dosis tóxicas de AL ni la cardiotoxicidad latente en dosis clínicas en humanos, puesto que habría que someterlos a un protocolo de estudio electrofisiológico que requiere de la colocación de catéteres intracardíacos y de estimulación cardíaca con

frecuencias elevadas para evidenciar signos de toxicidad electrofisiológica oculta.

De las consideraciones referidas anteriormente se justifica la presente tesis que se centra en tres líneas de trabajo, desarrolladas todas ellas en un modelo experimental porcino:

- I. Conocer qué concentraciones plasmáticas de ropivacaína se alcanzan tras un bloqueo BRILMA bilateral con una dosis clínica de ropivacaína.
- II. Investigar los efectos electrofisiológicos y hemodinámicos asociados con los niveles plasmáticos de ropivacaína alcanzados y si los parámetros electrofisiológicos se alteran con frecuencias rápidas de estimulación ventricular.
- III. Comparar los efectos electrofisiológicos de la ropivacaína tras el bloqueo BRILMA con los desencadenados por una dosis tóxica no letal de ropivacaína intravenosa.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

Los diferentes hallazgos clínicos y experimentales con el uso de la ropivacaína sugieren que tras un bloqueo BRILMA se pueden alcanzar los niveles de toxicidad descritos para este fármaco.

En virtud de estas consideraciones proponemos las siguientes hipótesis:

- I. Que las concentraciones plasmáticas de ropivacaína tras un bloqueo BRILMA bilateral con ropivacaína en dosis clínica alcanzarán niveles tóxicos descritos para este fármaco.
- II. Que los efectos electrocardiográficos y electrofisiológicos serán proporcionales a los niveles plasmáticos alcanzados y se manifestarán con frecuencias rápidas de estimulación ventricular.
- III. Que las alteraciones electrocardiográficas y electrofisiológicas se producirán en mayor magnitud con una dosis de ropivacaína tóxica no letal en comparación con las producidas por una dosis clínica de ropivacaína.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Los objetivos de la presente tesis doctoral podríamos resumirlos en los siguientes puntos:

Primario:

- Evaluar las concentraciones plasmáticas de ropivacaína tras la realización de un bloqueo BRILMA bilateral tras la administración de ropivacaína en dosis clínica de 3 mg.kg^{-1} .

Secundarios:

- Analizar la evolución de los parámetros electrocardiográficos y electrofisiológicos en condiciones de ritmo sinusal.
- Analizar la evolución de los parámetros electrocardiográficos y electrofisiológicos tras la estimulación ventricular con frecuencias rápidas.
- Evaluar si las concentraciones de ropivacaína afectan a los parámetros hemodinámicos medidos mediante monitorización invasiva del gasto cardíaco.
- Comparar los efectos electrocardiográficos y electrofisiológicos asociados a las concentraciones de ropivacaína tras la realización de un bloqueo BRILMA bilateral, con los producidos por una dosis de ropivacaína tóxica no letal.

MATERIAL Y MÉTODOS

2. MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue realizado en la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid tras la aprobación por el Comité de Ética Animal y Dirección General de Agricultura y Ganadería, P.D.F. Resolución del 2 de noviembre de 2015. Referencia PROEX 260/16.

Para el estudio se utilizaron cerdos de la raza *Sus scrofa domesticus* o mini pig. Todos los animales recibieron un trato adecuado y se observaron todos los aspectos de la legislación que, sobre animales de experimentación y otros fines científicos, se ha promulgado en la Unión Europea, en el Estado Español y en la Comunidad Autónoma de Madrid.

2.1. LEGISLACIÓN

La legislación aplicada para la utilización de los animales durante los experimentos clínicos queda recogida a continuación:

Directiva del Consejo 86/609/C.E.E. del 24 de noviembre de 1986 sobre disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre protección de animales usados para experimentación. Diario Oficial de las Comunidades Europeas nº L 358. 18 de diciembre de 1986.

Real Decreto 223/1988 del 14 de marzo sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos B.O.E. nº 67. 18 de marzo de 1988.

Consejería de Agricultura y Cooperación. Orden 4 de agosto de 1989 por la que se dan normas sobre la protección de animales utilizados para experimentación y otros fines científicos. B.O.C.M. 24 de agosto de 1989.

Instrumento de ratificación del Convenio Europeo sobre protección de animales vertebrados utilizados con fines experimentales o científicos (Estrasburgo 18 de marzo de 1986). B.O.E. nº 256. 25 de octubre de 1990.

Disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros de la CEE respecto a la protección de los animales utilizados para la experimentación y otros fines científicos, de la Directiva del Consejo 86/609/CEE (leg. CC. EE. 4390). 24 de noviembre de 1996.

Real decreto 53/2013 del 1 de febrero por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos incluyendo la docencia.

2.2. MATERIAL

Animales

El estudio se ha realizado en dos grupos de 8 animales cada uno. Fueron incluidos de forma alternativa 8 cerdos de la raza mini pig en el grupo experimental BRILMA y 8 cerdos de la misma raza en el grupo experimental de dosis tóxica no letal de ropivacaína. Los animales procedían de una granja de la Comunidad de Madrid en el Complejo Agropecuario de Aranjuez.

Los cerdos fueron trasladados desde la granja al animalario del departamento 24-48 horas antes de la realización del estudio, manteniéndoles en ayuno para sólidos desde la noche previa al estudio, pero permitiéndose el acceso al agua ad libitum.



Figura 13. Animal en el área de cirugía experimental donde se efectúa la premedicación con ketamina intramuscular previa a su traslado al quirófano.

Material

El material anestésico y de instrumentación electrofisiológica utilizado para la realización del procedimiento fue el que se describe a continuación:

- Mascarilla de ventilación facial.
- Laringoscopio de pala larga recta.
- Tubos orotraqueales de los números 4,5-6,5. Mallinckrodt. Medical, S.A. España.
- Catéteres endovenosos de calibre 20G para vías periféricas. Jelco® Smiths Medical. Barcelona, España.
- Catéteres endovenosos Ethicon. Johnson-Johnson Company. New Jersey, EEUU.
- Catéteres endovenosos Introcan. Safety®. B. Braun Medical S.A. Barcelona, España.
- Sistemas de infusión intravenosa por gravedad con toma de aire antibacteriana, estéril, apirógeno y de un solo uso. Intrafix® Air. B. Braun Medical S.A. Barcelona, España.
- Bombas de infusión continua Alaris® 7231. Carefusion. Hampshire, Reino Unido.
- Catéteres para la canalización arterial de 6 F (2 mm), 11 cm. Super Sheat. Boston Scientific. Medikit. Japón.
- Catéter venoso. 7 F (2,3 mm) Supersheat. Boston Scientific. Medikit. Japón.
- Sistemas arteriales de transductor único. Edwards Lifesciences Corporation. California, EEUU.
- Monitor Life Scope G5. Nihon Kohhen Corporation. Europa.
- Electrocardiógrafo ECG Lab 3.0. TECNOMED 2000 S.L. Madrid, España.
- Respirador Heinen & Löwenstein Leon respiratory ventilator. Wiesbaden, Rheinland-Pfalz, Alemania.
- Vaporizador Sevorane®. AbbVie S.L.U. Madrid, España.
- Autoanalizador de gases GEM®. Premier 3000. Modelo 5700. Instrumentation Laboratory. Bedford, EEUU.

- Sonda de ecográfica y ecógrafo. Vivid S5-GE Healthcare, Wauwatosa, EEUU.
- Aguja de plexo ecogénica 50 mm. Stimuplex ® Ultra 360. B. Braun Medical S.A. Barcelona, España.
- Monitor de parámetros hemodinámicos PiCCO®. PULSION Medical Systems AG. Munich, Alemania.
- Polígrafo y amplificador. LABSYSTEM PRO™ EP Recording System, Boston Scientific Corporation. Marlborough, EEUU.
- Catéteres intracavitarios cuadripolares, uno de ellos deflectable. Bard®, Bard Medical Division. Covington, EEUU; Medtronic® Minneapolis, EEUU.
- Estimulador cardíaco. CS3 Cardio stimulator, A.S.P. Electronic Medical. Madrid, España.

Fármacos anestésicos

- Tiopental sódico. Tiobarbital Braun, B. Braun Medical S.A. Barcelona, España.
- Sevoflurano (fluorometil 2,2,2-trifluoro-1 [trifluorometil]etil éter]. Sevorane solution 100%. AbbVie S.L.U. Madrid, España.
- Ropivacaína (Hidrocloreuro de Ropivacaína al 0,75%). G.E.S. Genéricos Españoles de Laboratorios, S.A. Madrid, España.

Instalaciones

El quirófano de la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid está dotado con mesa de quirófano, máquina de anestesia, fármacos para realizar la anestesia y la resucitación cardiopulmonar, iluminación apropiada, aspiradores y todo el material necesario para realizar intervenciones quirúrgicas y numerosos procedimientos de estudio invasivo a nivel cardiovascular.

2.3. MÉTODOS

DISEÑO EXPERIMENTAL

El modelo experimental se realizó en cerdos de la raza Sus scrofa domesticus o mini pig mediante anestesia general con intubación oro-traqueal y con el tórax cerrado. Los animales fueron premedicados para garantizar su confort y, tras su traslado a quirófano, se realizó la inducción de la anestesia general y la intubación oro-traqueal.

Tras la instrumentalización necesaria se determinó el umbral de captura y la conducción ventricular basal con ciclos de estimulación de 600, 500 y 400 ms. Se realizó calibración del gasto cardíaco y a continuación se procedió a la realización del protocolo del grupo correspondiente.

Grupo experimental BRILMA

Se realizó el bloqueo anestésico bilateral con una dosis de ropivacaína de 3 mg.kg⁻¹. Seguidamente, se registraron de forma secuencial los parámetros electrocardiográficos, electrofisiológicos (incluyendo la evaluación del efecto use-dependence) y hemodinámicos hasta finalizar el estudio, a los 180 minutos del bloqueo. Durante este periodo se recogieron muestras de sangre en tiempos definidos para la determinación de la concentración plasmática de ropivacaína y de gasometrías arteriales. En la figura 14 se muestra el diseño experimental.

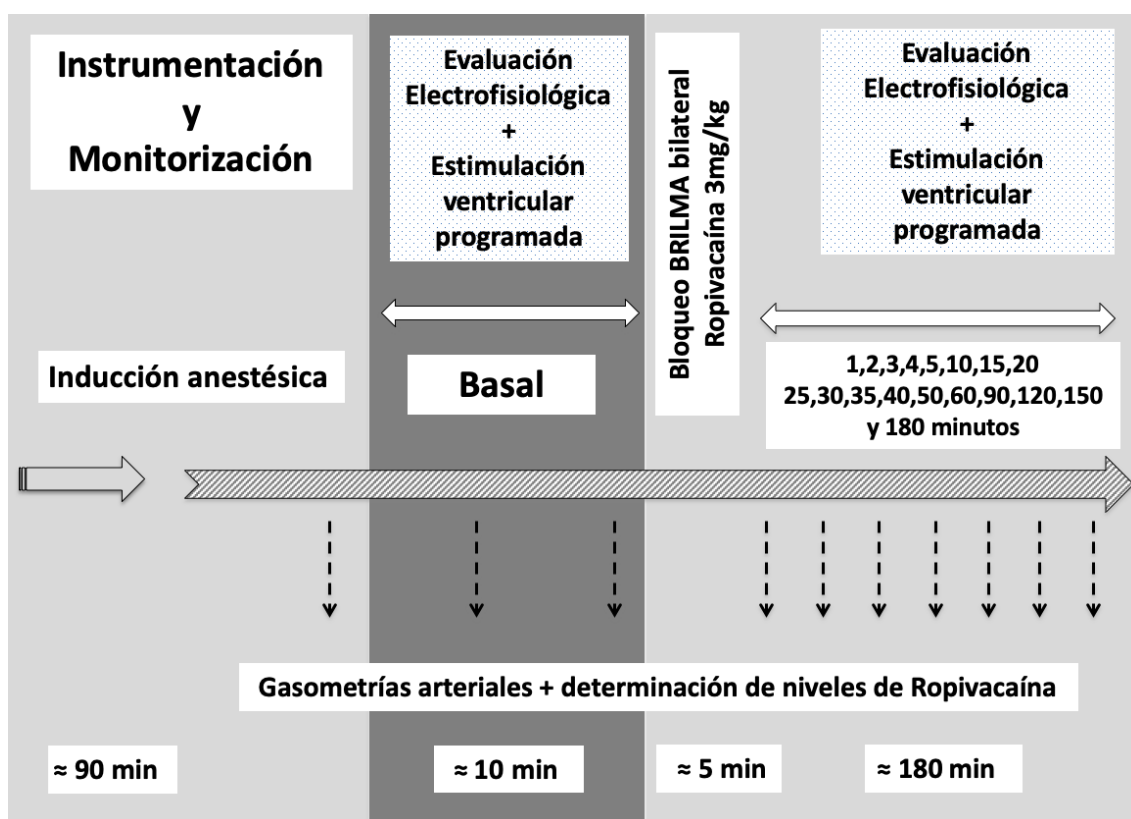


Figura 14. Diseño experimental del grupo experimental BRILMA.

Grupo experimental de dosis tóxica

Tras la instrumentalización y recogida de parámetros basales se administró una dosis de ropivacaína de 5 mg.kg^{-1} intravenosa (iv). A continuación, se registraron de forma secuencial los parámetros electrocardiográficos, electrofisiológicos (incluyendo la evaluación del efecto use-dependence) y hemodinámicos, hasta finalizar el estudio a los 30 min de la dosis bolo de ropivacaína. Durante este periodo se recogieron muestras de sangre en tiempos definidos para la determinación de la concentración plasmática de ropivacaína y de gasometrías arteriales. En la figura 15 se muestra el diseño experimental.

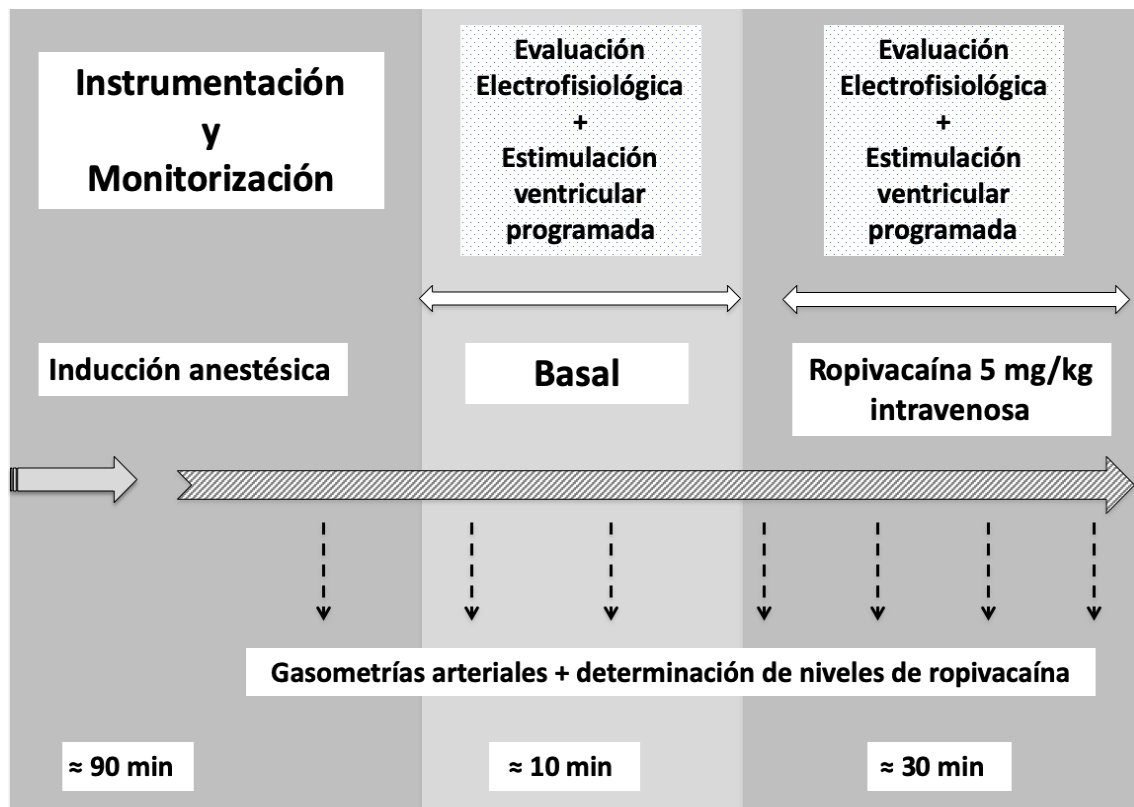


Figura 15. Diseño experimental del grupo experimental de dosis tóxica.



Figura 16. Imagen panorámica del quirófano de la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid. Se muestra la instrumentalización final de uno de los especímenes que fue utilizado en el estudio.

2.4. PROTOCOLO DE ESTUDIO

2.4.1. PROTOCOLO DE ESTUDIO EN EL GRUPO EXPERIMENTAL BRILMA

2.4.1.1. PROTOCOLO ANESTÉSICO

Premedicación

Veinte minutos antes de dar comienzo el estudio todos los animales fueron premedicados por vía intramuscular con Ketamina, en dosis de 20 mg.kg^{-1} ⁸⁷. Cuando el animal presentaba signos de adecuada sedación como permanecer sin agitarse en la jaula, no ser capaz de levantarse y no pretender la huida ante la presencia del personal del animalario, se procedía a su traslado al quirófano.

Los animales permanecieron en ayuno para sólidos al menos 10 horas previas a la realización del estudio para disminuir el riesgo de regurgitación y broncoaspiración durante la inducción de la anestesia, permitiéndoseles el acceso al agua ad libitum.



Figura 17. Imagen de la técnica de premedicación del animal antes de su traslado al quirófano.

Inducción y mantenimiento anestésico

Los animales, una vez premedicados con ketamina intramuscular, fueron trasladados a quirófano donde se procedía a la canalización de una vena periférica del pabellón auricular y se realizaba la inducción anestésica con tiopental sódico (Tiobarbital Braun, B. Braun Medical S.A. Barcelona, España) en dosis de 5-7 mg. kg⁻¹. Seguidamente, una vez alcanzado el nivel de hipnosis adecuado y comprobada la relajación completa de la mandíbula, se realizaba la intubación orotraqueal sin la utilización de relajantes neuromusculares para evitar la administración de otros fármacos que puedan interaccionar con el estudio. Para el mantenimiento de la anestesia se administró sevoflurano al 2,6% (Sevorane solution 100%. AbbVie S.L.U. Madrid, España), que es la concentración alveolar mínima (CAM) descrita para estos animales⁸⁸, a través de un vaporizador y con el objetivo de producir una anestesia adecuada en el animal. Se realizó ventilación mecánica controlada y se ajustaron los parámetros de ventilación para conseguir cifras fisiológicas de presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial (PaCO₂) y de presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PaO₂), utilizando un aporte de oxígeno del 100% durante todo el estudio. La administración de líquidos se realizó teniendo en consideración las horas de ayuno del animal y se infundieron 2 ml.kg⁻¹ de una solución de suero salino al 0,9% durante la primera hora del estudio. Para el mantenimiento se administró una dosis de 2-5 ml.kg⁻¹.h⁻¹.

Monitorización

Se monitorizaron de manera continua y durante todo el procedimiento, la saturación de oxígeno, la capnografía y el electrocardiograma de 12 derivaciones en un polígrafo provisto de ordenador con un sistema de amplificación, registro y grabación continua (LABSYSTEM PRO EP Recording System; Boston Scientific Corporation. Marlborough, EEUU).

El grado adecuado de anestesia se evaluó de forma continua mediante signos clínicos de adecuada hipnosis (ausencia de movimiento ante las diversas manipulaciones relacionadas con el experimento y estabilidad hemodinámica). Se realizó la canalización ecoguiada (Ecógrafo Vivid S5-GE

Healthcare. Wauwatosa, EEUU) de las dos arterias femorales, una para realizar monitorización del gasto cardíaco de forma continua a través del monitor PiCCO® (PULSION Medical Systems AG. Munich, Alemania) y la otra para la extracción durante todo el experimento de muestras arteriales para realización de gasometrías y análisis de los niveles de ropivacaína plasmáticos.

A continuación, se realizó la calibración del gasto cardíaco (GC), que se determinó mediante termodilución transpulmonar utilizando un volumen de 15 ml de suero salino frío, realizándose tres mediciones y aceptándose como válidas si existía una variación del GC entre ellas inferior al 10%.

Analíticas de gases y electrolitos

Durante todo el procedimiento se realizaron analíticas arteriales para evaluar el estado biológico del animal. En función de los resultados se reajustaron y corrigieron los parámetros de ventilación para obtener valores gasométricos dentro de la normalidad. Para el análisis y comparaciones se utilizaron los resultados obtenidos en tiempos predeterminados: basal (tras la instrumentalización), a los 60 min, a los 120 min y al final del estudio (180 min del inicio del bloqueo).

2.4.1.2. TÉCNICA DEL BLOQUEO BRILMA

Una vez efectuadas todas las medidas basales se procedió a la realización del bloqueo BRILMA en los animales del grupo experimental BRILMA.

Con el animal en posición de decúbito supino se realizó el bloqueo en ambos hemitórax. Se llevó a cabo mediante técnica ecoguiada, utilizando una sonda ecográfica lineal de alta frecuencia. El bloqueo BRILMA se hizo con punción única, en plano, en dirección caudocraneal, en la línea medio axilar de cada lado del hemitórax del animal, a nivel de la 5ª y 6ª costilla. Se utilizó una aguja de plexo ecogénica de 50 mm (Stimuplex ® Ultra 360. B. Braun Medical S.A. Barcelona, España) y a su través se inyectaron 15 ml de ropivacaína en cada hemitórax, depositándose el AL en el plano entre el músculo serrato

anterior y el músculo intercostal externo (espacio serrato-intercostal). La dosis total en cada animal fue de 3 mg.kg^{-1} de ropivacaína.



Figura 18. Imágenes de la técnica de realización del bloqueo BRILMA guiado por ultrasonidos en uno de los especímenes del grupo experimental BRILMA.

2.4.2. PROTOCOLO DE ESTUDIO EN EL GRUPO EXPERIMENTAL DE DOSIS TÓXICA

En este grupo el protocolo anestésico, la premedicación, la inducción y el mantenimiento se realizaron de forma idéntica al grupo experimental BRILMA. De igual manera, la monitorización siguió las mismas pautas que en el estudio BRILMA. La evaluación de las gasometrías se realizó en los tiempos: basal (tras la instrumentalización), a los 15 min y al finalizar el estudio (30 min de la administración de ropivacaína iv).

Tras finalizar la instrumentalización y los registros basales de forma idéntica al grupo experimental BRILMA, se administró por la vía periférica del pabellón auricular una dosis de 5 mg.kg^{-1} de ropivacaína en cada animal.

2.5. DESCRIPCIÓN DE LOS PROTOCOLOS DEL ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO

Instrumentalización

Se canalizaron de forma ecoguiada las dos venas femorales y una vena yugular interna, a través de las cuales se introdujeron los catéteres cuadripolares cardíacos intracavitarios, uno de ellos deflectable (Bard®, Bard Medical Division, Covington, USA; Medtronic®, Medtronic, Minneapolis, EEUU). Estos se posicionaron mediante control radiológico en la región alta de la aurícula derecha, en el ápex del ventrículo derecho y en el área de registro del haz de His. Los registros del haz de His se obtuvieron con el catéter posicionado lo más proximal posible para registrar el electrograma auricular y evitar registros del potencial de la rama derecha. Los catéteres se utilizaron tanto para la estimulación como para los registros intracardíacos, siendo estos grabados en el polígrafo, de forma continua y utilizando filtros entre 70 y 500 hercios (Hz).

Protocolo de estudio electrofisiológico

Tras la colocación de los catéteres intracavitarios y tras un periodo de estabilización se realizó la medida del umbral de estimulación ventricular. En primer lugar, se obtuvo un registro continuo que sirvió para medir el ciclo sinusal basal así como los intervalos aurícula-haz de His (AH) y haz de His-ventrículo (HV) durante el ritmo sinusal. Se introdujeron trenes de estimulación continua de 10 a 15 impulsos ventriculares, con ciclos de estimulación de 600 ms (100 lpm), 500 ms (120 lpm) y 400 ms (150 lpm) para determinar el efecto en la conducción ventricular relacionada con la frecuencia cardíaca (protocolo use-dependence). La estimulación eléctrica se realizó con impulsos cuadrangulares de una amplitud cinco veces el umbral diastólico previamente determinado.

Estudio electrofisiológico basal en el grupo experimental BRILMA y en el grupo experimental de dosis tóxica

En todos los animales se registraron los parámetros electrofisiológicos en condiciones basales (antes de realizar el bloqueo BRILMA en el grupo experimental BRILMA y antes de administrar la dosis de ropivacaína iv en el grupo experimental de dosis tóxica). Se realizó estimulación ventricular a diferentes frecuencias para poder evaluar el posible efecto use-dependence asociado a la ropivacaína.

Estudio electrofisiológico tras el bloqueo BRILMA y tras la administración de ropivacaína intravenosa en el grupo experimental de dosis tóxica

Al finalizar el estudio electrofisiológico basal y realizar el bloqueo regional BRILMA o tras administrar la dosis de ropivacaína iv, se registraron de forma continua todos los parámetros electrofisiológicos. Se evaluó el umbral ventricular y el efecto use-dependence a lo largo de todo el procedimiento en intervalos predefinidos, tal y como se ha descrito previamente.

2.6. DESCRIPCIÓN DE LOS PARÁMETROS Y MEDIDAS ELECTROCARDIOGRÁFICAS Y ELECTROFISIOLÓGICAS

Tiempos en el grupo experimental BRILMA

Se realizaron medidas de los parámetros electrocardiográficos y electrofisiológicos de forma basal y tras la realización del bloqueo BRILMA al 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 90, 120, 150 y 180 min.

Tiempos en el grupo experimental de dosis tóxica

En el grupo de dosis tóxica se realizaron medidas de los parámetros electrocardiográficos y electrofisiológicos de forma basal y al 1, 2, 3, 5, 10, 15 y 30 min.

Parámetros

- Umbral de estimulación ventricular:

Representa la mínima energía requerida para lograr una excitación propagable del miocardio en contacto con el electrodo de estimulación. Para determinar el umbral, primero se selecciona la duración del impulso utilizando generalmente 2 ms puesto que, a corriente constante, el umbral no disminuye significativamente para impulsos de más de 2 ms de duración. En segundo lugar, se selecciona una frecuencia de estimulación por encima de la sinusal y que permita la captura estable del tejido que se quiere estimular, en nuestro caso del ventrículo. Se estimula la cámara con impulsos de intensidad progresivamente decreciente. Se inicia con una intensidad de estímulo alta (5 miliamperios, mA) que produzca una captura constante, disminuyéndose en 0,5 mA cada 5 o 6 estímulos. El umbral de estimulación es la intensidad más baja en la que no se produce un fallo de captura en la cámara estimulada.

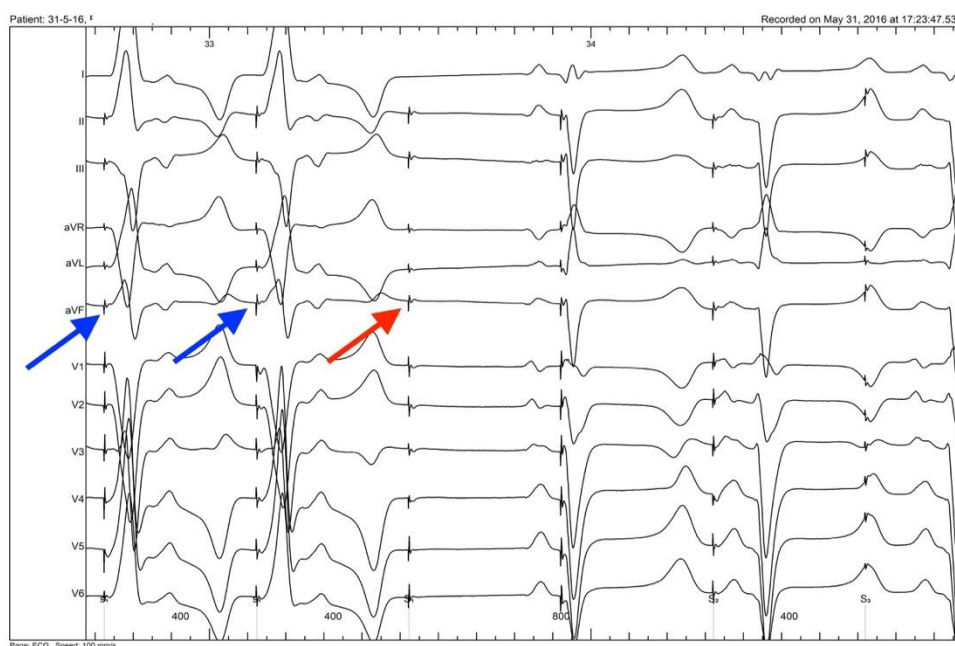


Figura 19. Ejemplo de determinación del umbral ventricular. El registro muestra una secuencia de estimulación ventricular con un ciclo básico de 400 ms, (flechas azules). Durante la misma se va disminuyendo la intensidad del estímulo en 0,5 mA hasta que se observa que ya no hay captura ventricular. En la figura, el tercer extraestímulo no se sigue de captura ventricular (flecha roja).

- **Longitud del ciclo sinusal:**

Frecuencia cardíaca expresada en ms.

- **Intervalo PR:**

Medido desde el inicio de la onda P hasta la onda Q del intervalo QRS.

- **Duración del intervalo QRS:**

Para el cálculo de la duración de este intervalo se siguieron los criterios estándares sugeridos por la American Heart Association (AHA) y se consideraron los intervalos globales medidos en 12 derivaciones. La duración del QRS se midió en la derivación donde este se iniciaba más precozmente hasta la derivación donde el intervalo QRS finalizaba de forma más tardía. En la figura 20 se muestra un ejemplo de cómo se realizó.

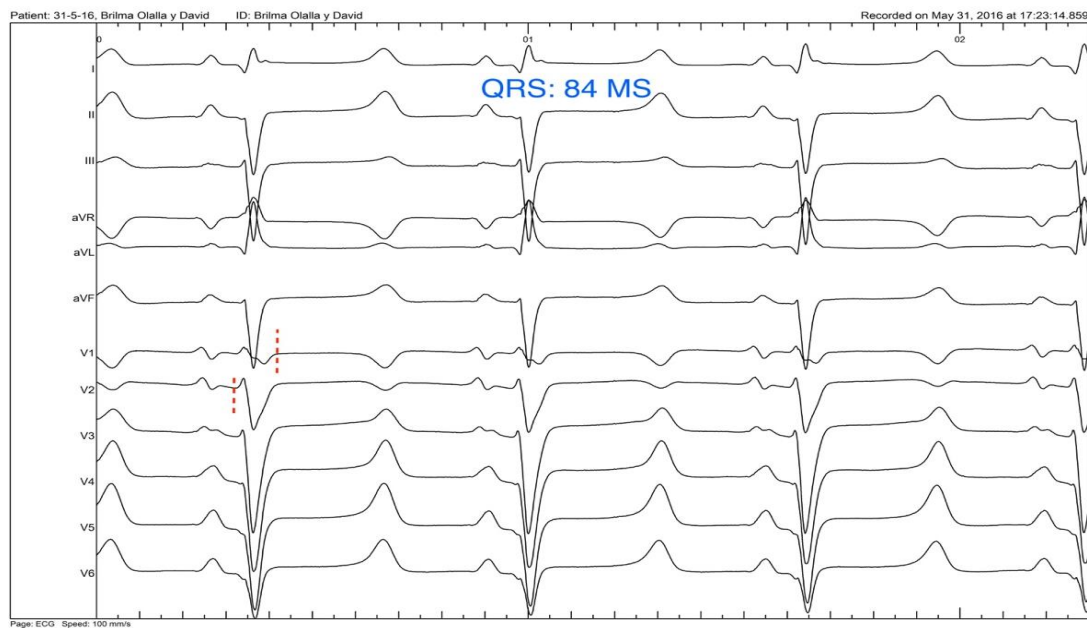


Figura 20. Ejemplo de medición del intervalo QRS. El registro muestra el ECG de 12 derivaciones tomado en situación basal. La medición del QRS se realizó donde se iniciaba el QRS más precozmente (en este registro en la derivación V2) hasta la derivación donde el intervalo QRS finalizaba de forma más tardía (en este registro en la derivación V1). En este registro la duración del intervalo QRS es de 84 ms.

- **Medida de la duración del intervalo QRS en ritmo estimulado:**

Para su evaluación se realizó un tren de estimulación continua ventricular con ciclos de estimulación de 600, 500 y 400 ms. La duración del QRS estimulado se midió desde la aplicación del estímulo hasta la derivación donde el intervalo QRS finalizaba de forma más tardía. Se evaluó la duración del último complejo QRS de cada tren de estímulos. En la figura 21, se muestra un ejemplo de cómo se determinó.

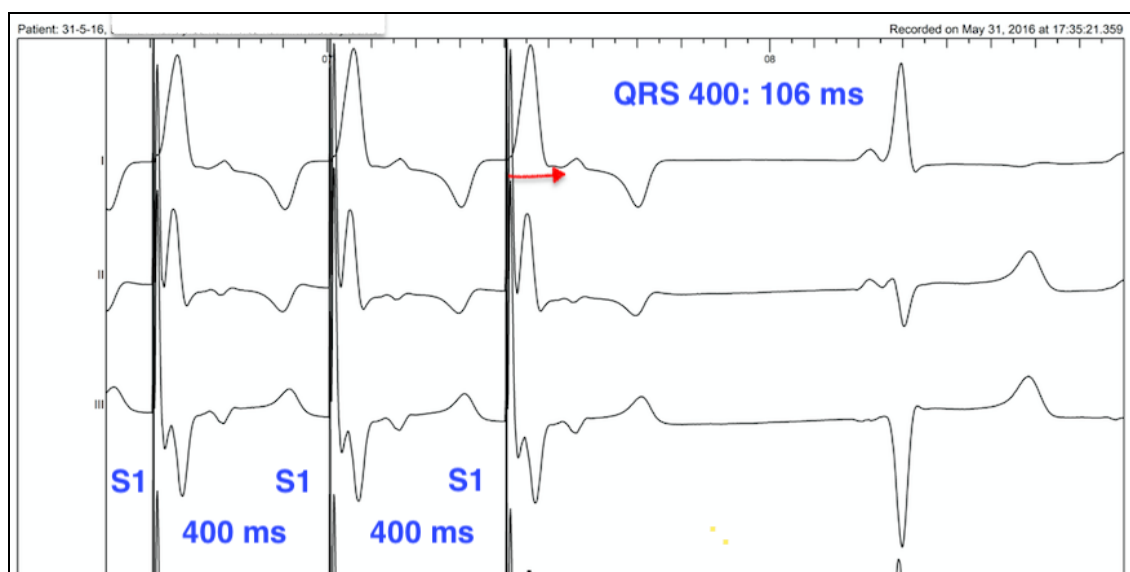


Figura 21. Ejemplo de medición del intervalo QRS estimulado a 400 ms (150 lpm) en situación basal. La medición se realiza desde el lugar donde se aplica el extraestímulo (S1) hasta la derivación donde el intervalo QRS finaliza de forma más tardía (en este registro en la derivación I). En este registro la duración del intervalo QRS en ritmo estimulado a 400 ms es de 106 ms.

- **Intervalo QT:**

Medido desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T.

- **Intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca:**

Para su medición se utilizó la fórmula de Bazett: $QT_c = QT / \sqrt{RR}$, en donde QT representa la duración del intervalo QT en ms y RR, la duración del ciclo cardíaco en ms.

- **Intervalo AH:**

Es el tiempo de conducción nodal. Se midió en los registros espontáneos, es decir, sin estimulación. Se midió en el registro del haz de His desde el comienzo de la deflexión del electrograma auricular hasta el comienzo de la deflexión hisiana en el electrograma del haz de His. Su valor expresa el tiempo que precisa el impulso desde la porción inferior de la aurícula derecha, a nivel del tabique interventricular, hasta alcanzar el haz de His.

- **Intervalo HV:**

Es el tiempo de conducción desde el tronco del haz de His hasta el miocardio ventricular. Se midió desde el comienzo de la deflexión hisiana hasta el comienzo del ventriculograma, en el electrograma del His o en el QRS de superficie si este fuera más precoz.



Figura 22. Intervalos de conducción aurículo-ventricular. A: electrograma auricular. H: electrograma del fascículo de HIS. V: electrograma ventricular.

2.7. DETERMINACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE ROPIVACAÍNA

Grupo experimental BRILMA

En todos los animales se obtuvieron muestras arteriales para evaluar los niveles de ropivacaína en los siguientes tiempos: tiempo 0 o basal (antes de la realización del bloqueo) y a los 2,5, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 90, 120, 150 y 180 min. En un subgrupo de 3 animales se realizaron de forma simultánea determinación de niveles de ropivacaína arteriales y venosos en los mismos tiempos.

Grupo experimental de dosis tóxica

Se obtuvieron muestras arteriales para evaluar los niveles de ropivacaína en los siguientes tiempos: tiempo 0 o basal (antes de la administración del bolo iv de ropivacaína) y al 1, 5, 15 y 30 minutos.

En los dos grupos las muestras obtenidas se depositaron en tubos con anticoagulante. Se realizó la centrifugación en los cestillos de centrífuga durante 10 min a 2.500 revoluciones por minuto (rpm). A continuación, se pipeteó el plasma (sobrenadante de la parte superior de cada muestra centrifugada) y se depositó en tubos de microcentrífuga tipo Eppendorf de 2 ml, para su congelación y posterior análisis en el Instituto de Toxicología de Madrid.

La determinación de ropivacaína en plasma se realizó mediante cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS). Para ello, 2 ml de las muestras de sangre fueron centrifugadas a 4000 rpm durante 10 min. Todas las muestras fueron congeladas a -20 grados centígrados (°C) hasta la realización de los análisis. A 50 microlitros (µl) de plasma se les añadió 100 µl de patrón interno (2.5 µg.ml⁻¹ de mepivacaína en metanol) y 1850 µl de tampón borato previo a la extracción en fase sólida de las muestras. Esta extracción se llevó a cabo con columnas Strata-X (3ml.60mg⁻¹) previo acondicionamiento con 2 ml de metanol y equilibrado con 2

ml de agua. La mezcla de la muestra y tampón se añadió a la columna de extracción dejando pasar el contenido sin aplicación de vacío. A continuación, la columna fue lavada con 2 ml de agua y 3 ml de 0,5% de amonio en metanol-agua (50:50, v/v). Seguidamente, se aplicó vacío (60 kilopascales máximo, kPa) a la columna para su secado durante 15 min. Las sustancias objeto de estudio retenidas en la columna fueron eluidas mediante 2 ml de diclorometano/2-propanol (75:25, v/v) en un tubo 5 ml de fondo redondo. Dicho eluato fue evaporado bajo corriente de nitrógeno a 40 °C en una estación de evaporación TurboVap LV (Zymark). Los extractos secos fueron reconstituidos en 400 µl de fase móvil y 1 µl fue inyectado en el sistema cromatográfico.

El sistema de LC-MS/MS está formado por un LC Agilent 1200 acoplado a un espectrómetro de masas 4000 QTRAP (AB Sciex), siendo el conjunto empleado para el análisis cuantitativo de las muestras. La separación cromatográfica se llevó a cabo mediante una columna en fase reversa ACE C18-PFP (50 x 2,1 mm (d.i.); 3 µm) termostatzada a 30 °C. El flujo fue de 0,4 ml.min⁻¹. La fase móvil fue el gradiente de una mezcla de 0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo en 0,1% de ácido fórmico en agua. La separación cromatográfica de la ropivacaína y su patrón interno se llevó a cabo en 1,5 min. La detección se llevó a cabo en el citado sistema MS/MS equipado con una fuente de electrospray ortogonal. La ionización de los analitos se realizó mediante ionización en modo positivo. El modo de espectrometría de masas de trabajo fue MRM (multiple reaction monitoring) en el que se monitorizaron dos transiciones para la ropivacaína (289,3>149,2 y 289,3>84,2) y su patrón interno (247>98 y 247>70,1).

2.8. EVALUACIÓN DE LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS

Todos los registros hemodinámicos fueron grabados para su análisis posterior. Se analizaron simultáneamente los siguientes parámetros: gasto cardíaco (GC), frecuencia cardíaca (FC), tensión arterial sistólica, diastólica y media (TAS, TAD, TAM), presión venosa central (PVC) y parámetros derivados: índice cardíaco (IC), índice de resistencias vasculares sistémicas (IRVS), velocidad de aumento de la presión ventricular pico (LV dP/dT_{max}),

entre otros.

En el grupo experimental BRILMA se utilizaron para el análisis y comparaciones los parámetros hemodinámicos obtenidos en tiempos predeterminados descritos anteriormente: antes del bloqueo y a los 10, 30, 60, 90, 150 y 180 min tras la realización de este. En el grupo experimental de dosis tóxica se consideraron los siguientes tiempos: antes de administrar la ropivacaína intravenosa y al 1, 3, 5, 10, 15 y 30 min de su administración.

SACRIFICIO

Al finalizar el procedimiento los animales fueron sacrificados con una dosis de 200 mg de propofol y a continuación, 100 milimoles (mmol) de cloruro potásico. Con ello se producía la parada cardíaca del animal a los pocos segundos. Tras el registro de la parada cardíaca en el monitor se procedía a la desconexión del ventilador del animal y a su retirada de la mesa del animalario.

2.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

El análisis estadístico fue realizado con el programa estadístico SPSS versión 20.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, EEUU).

Se realizó la prueba de Shapiro-Wilk para comprobar la distribución normal de las variables continuas. Los datos se expresan como media \pm desviación estándar o como mediana y rango intercuartílico.

Para analizar la evolución de los parámetros hemodinámicos, electrofisiológicos y electrocardiográficos a lo largo del estudio, tanto en el grupo experimental BRILMA como en el grupo experimental de dosis tóxica, se realizó la prueba de Shapiro-Wilk para comprobar la distribución normal de las variables continuas. Se consideró clínicamente relevante una modificación en los parámetros hemodinámicos de un 20% con respecto a los parámetros previos a la realización del bloqueo.

Para el análisis de los parámetros biológicos (iones, gasometrías y hematocrito) se realizó la prueba de ANOVA de medidas repetidas para una

distribución normal, y la prueba de Friedman, si la distribución no fue normal, tanto en el grupo experimental BRILMA como en el grupo experimental de dosis tóxica.

La concentración arterial y venosa de ropivacaína en el grupo experimental BRILMA se determinó mediante el área bajo la curva mediante el método trapezoidal, estimándose la concentración máxima (C_{max}) y el tiempo en alcanzar la C_{max} (t_{max}). En el grupo experimental de dosis tóxica se determinó el área bajo la curva de la concentración arterial.

Las comparaciones entre los parámetros electrofisiológicos y electrocardiográficos entre los grupos experimentales BRILMA y de dosis tóxica se realizaron mediante la prueba paramétrica de la U de Mann Whitney para muestras independientes.

Se consideró una diferencia estadísticamente significativa un valor de la $P < 0,05$ con valores de P de dos colas.

Tamaño muestral

Para la determinación del tamaño muestral se consideraron como niveles arteriales con potencial toxicidad las cifras de $3,4-5,3 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ ⁵⁴, comparándolas con los niveles arteriales tras un bloqueo TAP como ejemplo de bloqueo interfascial⁸³. En el bloqueo TAP se ha descrito una concentración media arterial máxima de ropivacaína de $1,56 \pm 0,5 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$. Aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste bilateral, se precisan 7 animales en el grupo experimental BRILMA para detectar una diferencia igual o superior a $0,8 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$. Se asumió una desviación estándar de 0,7. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 10%, incrementándose a 8 animales en total en cada grupo.

Para realizar las comparaciones entre el grupo experimental BRILMA con el grupo experimental de dosis tóxica se incluyeron un número idéntico de animales.

RESULTADOS

3.1. RESULTADOS DEL GRUPO EXPERIMENTAL BRILMA

3.1.1. RESULTADOS GENERALES DEL GRUPO EXPERIMENTAL BRILMA

El estudio pudo completarse en los 8 animales. En la Tabla 3 se pueden observar los resultados de los datos generales del procedimiento. El peso de los animales fue, mediana y rango intercuartílico (RIQ), de 36,1 (33 a 38) kg y la talla de $113 \pm 3,7$ cm, siendo necesaria una dosis media de $7,12 \pm 1,14$ mg.kg⁻¹ de tiopental para conseguir la inducción anestésica y facilitar la intubación endotraqueal. Para el mantenimiento anestésico la dosis media requerida de sevoflurano fue de 2,6%, aunque puntualmente algún animal precisó un aumento en la concentración de sevoflurano en un corto intervalo de tiempo por superficialización anestésica.

La duración del estudio desde el comienzo de la inducción anestésica hasta la finalización de los protocolos fue de $299,37 \pm 17,61$ min.

Tabla 3. Datos generales del estudio. Grupo experimental BRILMA. N=8

Variable	Resultado
Peso (kg)	36,1 (33-38)
Talla (cm)	$113 \pm 3,77$
Dosis media de ketamina (mg)	20
Dosis media de tiopental sódico en la inducción (mg.kg⁻¹)	$7,12 \pm 1,14$
Tiempo de duración de la instrumentalización (min)	$119,37 \pm 16,6$
Duración total del procedimiento (min)	$299,37 \pm 17,61$

Los datos se expresan como media \pm desviación estándar, o mediana y rango intercuartílico (RIQ).

3.1.2. RESULTADOS GASOMÉTRICOS, IONES Y HEMATOCRITO EN EL GRUPO EXPERIMENTAL BRILMA

Los datos de los valores gasométricos, de los iones sanguíneos y del hematocrito durante el estudio se muestran en la Tabla 4. No se observaron cambios significativos en los parámetros gasométricos analizados. Se observó un ligero aumento estadísticamente significativo en los niveles de Ca^{+2} al final del estudio, pero siempre en rango fisiológico. Los datos analíticos en su conjunto muestran una estabilidad biológica del animal a lo largo del estudio.

Tabla 4. Valores de las gasometrías arteriales, iones y hematocrito durante el protocolo de estudio. Grupo experimental BRILMA. N=8

	Basal	60 min post-BRILMA	120 min post-BRILMA	Fin estudio	P
Na⁺ (mmol.l ⁻¹)	138(137-40)	139(137-140)	138(136-140)	138(137-140)	0,98
K⁺ (mmol.l ⁻¹)	3,5 (3,3-3,7)	3,7 (3,6-4)	3,7 (3,6-3,9)	3,8(3,7-3,9)	0,11
Ca⁺⁺ (mmol.l ⁻¹)	1,3(1,28-1,34)	1,3(1,27-1,37)	1,37(1,3-1,41)	1,37(1,32-1,4)	0,006
pH	7,53 ± 0,02	7,52 ± 0,04	7,53 ± 0,03	7,54 ± 0,02	0,43
PaO₂ (mmHg)	458 ± 54	474 ± 86	481 ± 76	478 ± 73	0,53
PaCO₂ (mmHg)	39 ± 3,9	38 ± 2,5	38 ± 3	38 ± 3	0,51
HCO₃⁻ (mmol.l ⁻¹)	33,3 ± 4,3	31,7 ± 3	31,8 ± 3,3	32,5 ± 3,4	0,10
EB (mmol.l ⁻¹)	10,3 ± 4,2	8,7 ± 3,2	8,8 ± 3,4	9,4 ± 3,3	0,33
SaO₂ (%)	100	100	100	100	1
Hematocrito (%)	25(23-26)	24(23-25)	25(22-26)	25(23-26)	0,95

Los datos se expresan como media ± desviación estándar o mediana y rango intercuartílico (RIQ).

3.1.3. RESULTADOS HEMODINÁMICOS EN EL GRUPO EXPERIMENTAL BRILMA

Los datos hemodinámicos se pueden ver en la Tabla 5. Se realizaron comparaciones de la evolución en el tiempo de todos los parámetros hemodinámicos. Destacan algunas diferencias significativas en la evolución de la tensión arterial sistólica, diastólica, media y de las resistencias vasculares sistémicas. Como puede observarse, a pesar de las diferencias estadísticas, los parámetros hemodinámicos se mantuvieron en valores dentro del rango fisiológico y los cambios observados fueron inferiores al 20% de los valores pre-bloqueo, con excepción de la TAD que disminuyó un 22%.

Tabla 5. Parámetros hemodinámicos. Grupo experimental BRILMA. N=8

Variable	Basal	Pre-BRILMA	10 min BRILMA	30 min BRILMA	60 min BRILMA	90 min BRILMA	150 min BRILMA	180 min BRILMA	P
FC (lpm)	105 (93-122)	103 (84-119)	99 (81-119)	101 (94-131)	100 (84-128)	98 (93-128)	109 (91-121)	113 (97-124)	0,87
TAS (mmHg)	104 (98-117)	102 (88-121)	99 (89-108)	104 (90-105)	94 (82-105)	92 (79-116)	93 (76-114)	90 (74-108)	0,01
TAD (mmHg)	68 (66-84)	70 (56-75)	66 (53-74)	66 (57-69)	57 (51-67)	54 (51-66)	50 (45-66)	50 (45-63)	0,001
TAM (mmHg)	82 (80-101)	83 (69-91)	80 (69-89)	81 (69-84)	71 (65-83)	71 (63-86)	66 (57-91)	66 (56-85)	0,01
IC (l.min⁻¹ .m⁻²)	3,0 (2,6-3,6)	3,0 (2,7-3,8)	3,1 (2,7-3,7)	3,3 (2,6-3,9)	3,1 (2,7-4,2)	3,2 (2,8-4,2)	3,5 (2,9-5,1)	3,4 (2,8-4,3)	0,8
IRVS (dinas.seg⁻¹.cm⁻⁵.m⁻²)	2218 (1767-2436)	2044 (1533-2277)	2029 (1466-2388)	1852 (1643-20157)	1594 (1266-1814)	1508 (1175-1889)	1386(1148-1761)	1583 (1071-1714)	0,005
dP/dTmax (mmHg.s⁻¹)	614 (555-640)	638 (596-668)	618 (505-701)	712 (610-834)	773 (585-806)	665 (555-849)	729 (539-1430)	684 (553-1210)	0,11

FC: frecuencia cardíaca. lpm: latidos por minuto. TAS, TAD, TAM: presión arterial sistólica, diastólica y media. IC: índice cardíaco.

IRVS: índice de resistencias vasculares sistémicas. dP/dt_{max}: velocidad de aumento de la presión ventricular pico.

Los datos se expresan como mediana y rango intercuartílico.

3.1.4. RESULTADOS DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE ROPIVACAÍNA EN EL GRUPO EXPERIMENTAL BRILMA

Niveles arteriales de ropivacaína

En la figura 23 se muestran los niveles individuales de ropivacaína en cada uno de los animales estudiados.

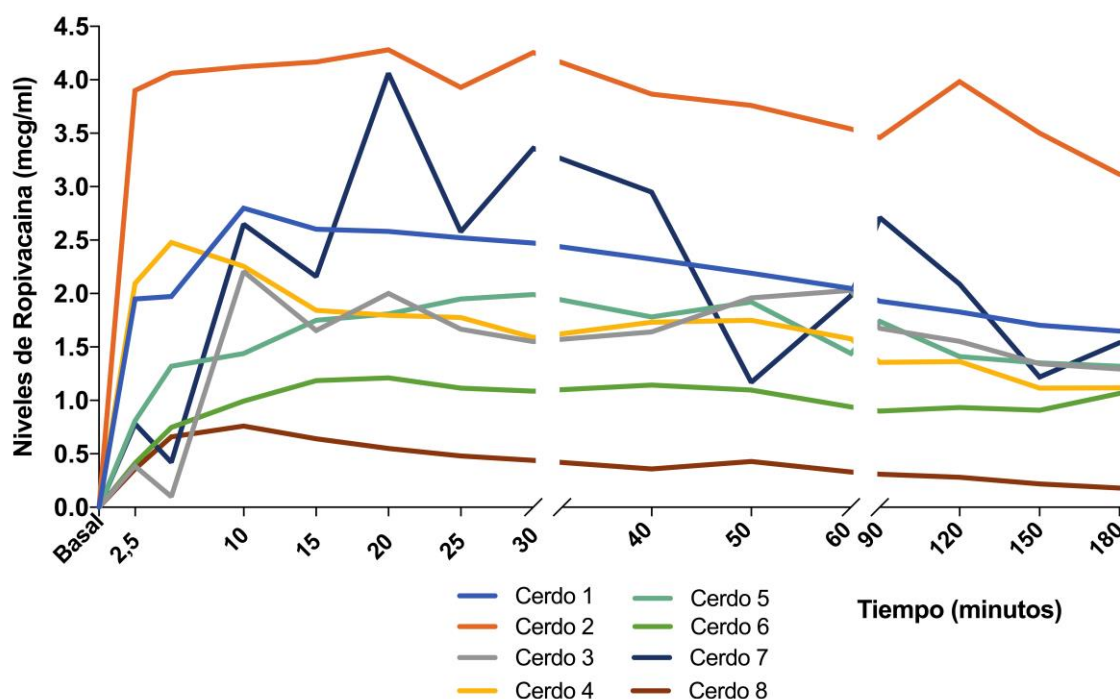


Figura 23. Evolución individual de los niveles de ropivacaína arterial en todos los animales del estudio en el grupo experimental BRILMA. Se muestra la media.

La concentración máxima arterial de ropivacaína (C_{max}) obtenida mediante el análisis del área bajo la curva fue de $2,473 \pm 1,237 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ (mediana: 2,341, RIQ: 1,40-3,74 $\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$). El tiempo en alcanzar la máxima concentración (t_{max}) fue de 17 ± 11 min (mediana 15, RIQ: 10-20 min).

La concentración arterial individual más elevada fue de $4,281 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$, observada a los 20 min de la realización del bloqueo BRILMA. En la figura 24 se muestra en un diagrama de cajas la evolución de los niveles arteriales durante el estudio. Un 25% de los animales presentó niveles arteriales por encima de la concentración de ropivacaína en el límite inferior del umbral tóxico arterial según los datos mostrados por Knudsen⁵⁴.

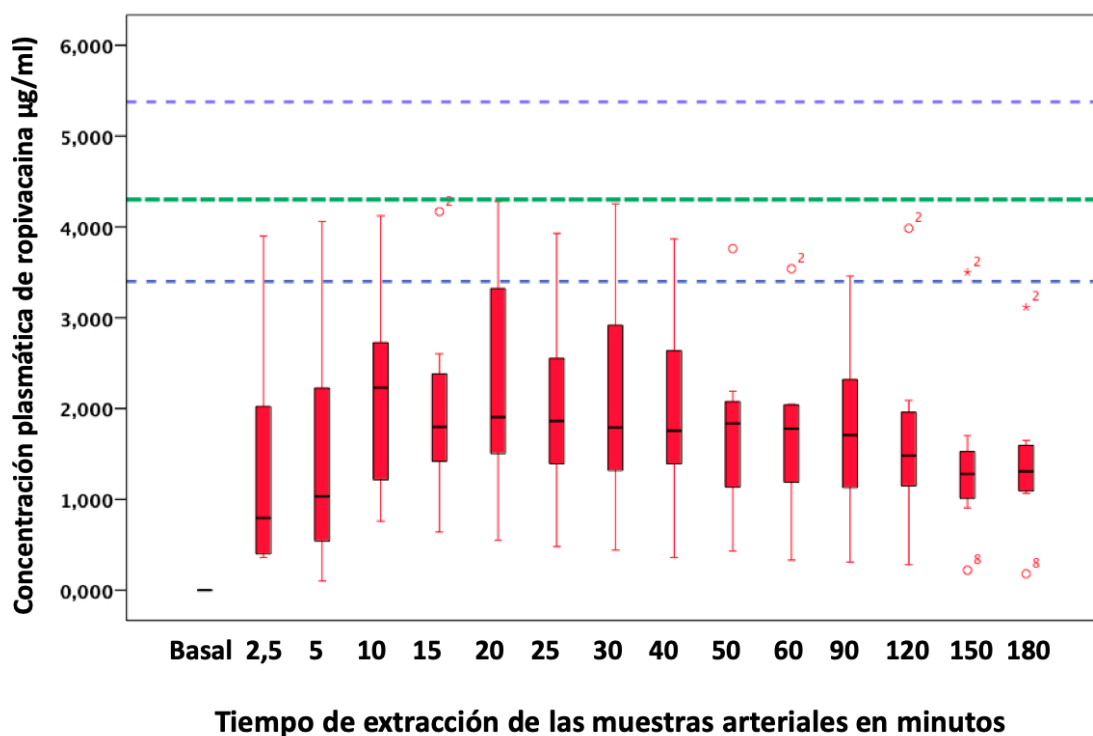


Figura 24. Diagrama de cajas que muestra los niveles arteriales medios de ropivacaína a lo largo del estudio. El segmento central representa la mediana, el rectángulo muestra el recorrido intercuartílico y los bigotes representan los valores máximos y mínimos. Las líneas de puntos azules representan los límites de concentración de ropivacaína arterial considerados como umbral tóxico arterial ($3,4-5,3 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$). La línea de puntos de color verde representa la media de concentración de ropivacaína arterial asociada con toxicidad ($4,3 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$)⁵⁴.

Niveles venosos de ropivacaína

La concentración máxima venosa de ropivacaína (C_{max}) obtenida mediante el análisis del área bajo la curva fue de $1,736 \pm 1,190 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ (mediana: 1,990, RIQ: 1,21-2,38 $\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$). El tiempo en alcanzar la máxima concentración fue de $37 \pm 6 \text{ min}$ (mediana: 40, RIQ: 35-40 min).

La concentración venosa individual más elevada fue de $2,78 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$, observada a los 30 min de la realización del bloqueo BRILMA. En ese mismo espécimen la concentración arterial más elevada se alcanzó a los 20 min ($4,06$

$\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$). Un tercio de los animales presentó niveles venosos por encima de la concentración venosa mínima de ropivacaína considerada como tóxica según los datos mostrados por Knudsen⁵⁴.

En la figura 25 se muestra en un diagrama de cajas la evolución de los niveles venosos durante el estudio.

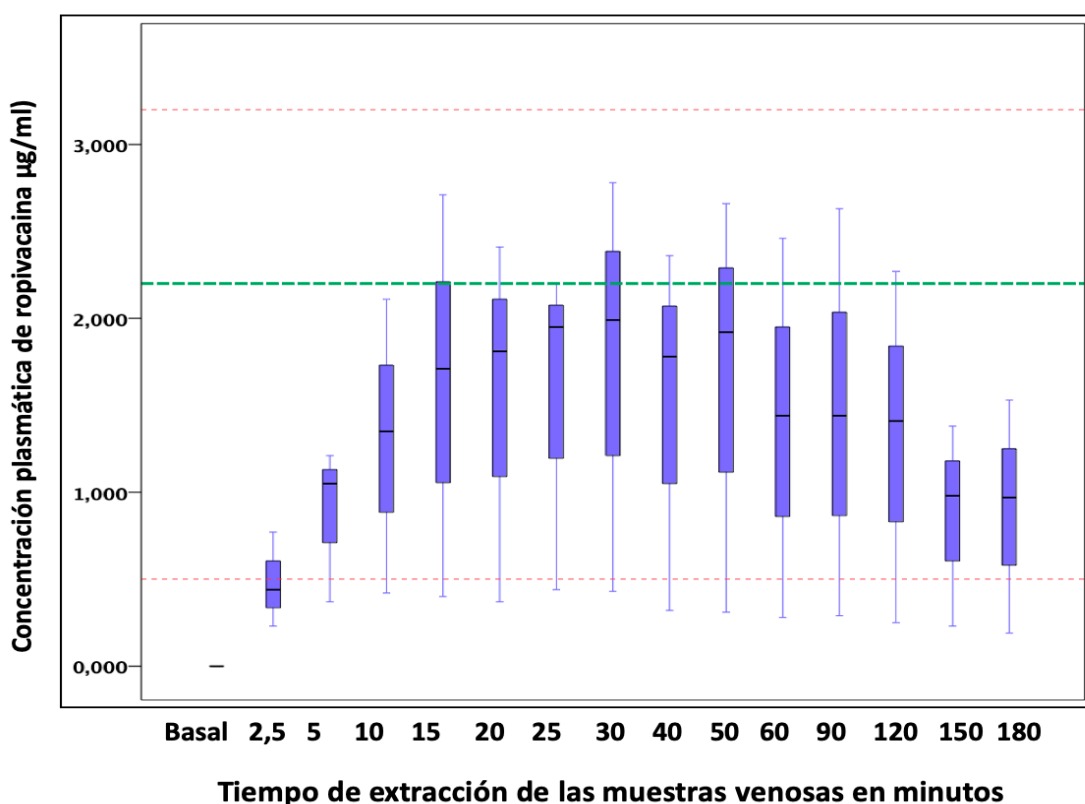


Figura 25. Diagrama de cajas que muestra los niveles venosos medios de ropivacaína a lo largo del estudio. El segmento central representa la mediana, el rectángulo muestra el recorrido intercuartílico y los bigotes representan los valores máximos y mínimos. Las líneas de puntos rojos representan los límites venosos de concentración de ropivacaína considerados como umbral tóxico ($0,5\text{-}3,2 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$). La línea de puntos de color verde representa la media de concentración venosa de ropivacaína asociada con toxicidad ($2,2 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$)⁵⁴.

3.1.5. RESULTADOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS Y ELECTROFISIOLÓGICOS EN EL GRUPO EXPERIMENTAL BRILMA

En la Tabla 6 se muestra la evolución de los parámetros electrocardiográficos y electrofisiológicos tras la realización del bloqueo BRILMA a lo largo del estudio. En el análisis de la evolución de dichos parámetros destaca la absoluta estabilidad del sistema de conducción cardíaco, sin registrarse ningún cambio significativo en los parámetros evaluados, con excepción del intervalo QTc que se incrementó progresivamente (Δ 11%; $p=0,0001$) desde los valores basales hasta el final del estudio. Este análisis muestra que las concentraciones sanguíneas arteriales de ropivacaína obtenidas a lo largo del estudio no se siguieron de repercusión sensible en la casi totalidad de los parámetros electrofisiológicos y electrocardiográficos evaluados.

Tabla 6. Parámetros electrocardiográficos y electrofisiológicos obtenidos a lo largo del estudio. Grupo experimental BRILMA. N=8

Variable	Basal	1 min post-BRILMA	2 min post-BRILMA	3 min post-BRILMA	4 min post-BRILMA	5 min post-BRILMA	10 min post-BRILMA
Ciclo sinusal (ms)	620 ± 113	614 ± 117	612 ± 107	612 ± 110	615 ± 107	618 ± 114	615 ± 119
PR (ms)	112 ± 7	112 ± 8	108 ± 10	109 ± 11	113 ± 5	109 ± 8	112 ± 11
QRS (ms)	71 ± 8	72 ± 8	75 ± 9	73 ± 8	74 ± 10	76 ± 10	77 ± 8
QRS Estimulado a 400(ms)	93 ± 12	—————	—————	—————	—————	99 ± 13	99 ± 16
QRS Estimulado a 500 (ms)	97 ± 10	—————	—————	—————	—————	96 ± 10	96 ± 9
QT (ms)	385 ± 30	388 ± 33	385 ± 34	387 ± 31	385 ± 33	389 ± 32	390 ± 38
QTc (ms)	489 ± 30	497 ± 17	492 ± 25	495 ± 21	490 ± 22	509 ± 40	497 ± 25
AH (ms)	77 ± 15	77 ± 9	78 ± 7	79 ± 9	79 ± 9	83 ± 9	79 ± 11
HV (ms)	41 ± 7	38 ± 8	37 ± 10	37 ± 10	38 ± 7	36 ± 9	38 ± 6
AV (ms)	119 ± 13	113 ± 15	114 ± 12	113 ± 16	117 ± 14	117 ± 15	117 ± 13
Umbral V (mA)	0,20 (0,20-0,37)	—————	—————	—————	—————	0,25 (0,20-0,37)	0,35 (0,20-0,40)
Ropivacaína arterial (µg.ml ⁻¹)	0	—————	1,33 ± 1,24	—————	—————	1,46 ± 1,31	2,15 ± 1,09

PR: intervalo PR. QT, QTc: intervalo QT y QT corregido. AH: intervalo aurícula-His. HV: intervalo His-Ventrículo. AV: intervalo aurícula-ventrículo. QRS, QRS 400, QRS 500, intervalo QRS en ritmo sinusal, con ciclo de estimulación de 400 ms (150 lpm) o 500 ms (120 lpm). Umbral V: umbral ventricular. Los datos se expresan como media ± desviación estándar, o mediana y rango intercuartílico.

Tabla 6 (continuación)

Variable	15 min post-BRILMA	20 min post-BRILMA	25 min post-BRILMA	30 min post-BRILMA	35 min post-BRILMA	40 min post-BRILMA	50 min post-BRILMA
Ciclo sinusal (ms)	582 ± 106	590 ± 101	589 ± 119	596 ± 130	585 ± 132	589 ± 128	579 ± 120
PR (ms)	108 ± 15	106 ± 15	108 ± 11	100 ± 16	105 ± 12	106 ± 11	106 ± 11
QRS (ms)	74 ± 8	75 ± 9	76 ± 10	78 ± 11	77 ± 10	78 ± 8	79 ± 9
QRS Estimulado a 400 (ms)	97 ± 11	97 ± 9	98 ± 11	94 ± 11	95 ± 8	96 ± 8	94 ± 9
QRS Estimulado a 500 (ms)	97 ± 11	95 ± 10	96 ± 9	97 ± 7	91 ± 7	95 ± 8	97 ± 9
QT (ms)	379 ± 32	388 ± 33	381 ± 43	382 ± 50	381 ± 52	382 ± 61	388 ± 50
QTc (ms)	496 ± 32	507 ± 24	497 ± 23	496 ± 23	498 ± 23	504 ± 24	513 ± 26
AH (ms)	81 ± 9	79 ± 11	78 ± 12	74 ± 19	77 ± 13	76 ± 13	78 ± 14
HV (ms)	36 ± 7	35 ± 10	35 ± 9	39 ± 7	37 ± 7	35 ± 11	38 ± 7
AV (ms)	116 ± 14	113 ± 17	113 ± 17	114 ± 19	110 ± 17	109 ± 17	115 ± 18
Umbral V (mA)	0,35 (0,22-0,5)	0,35 (0,22-0,40)	0,4 (0,3-0,47)	0,35 (0,22-0,4)	0,4 (0,3-0,47)	0,35 (0,22-0,4)	0,4 (0,3-0,4)
Ropivacaína arterial (µg.ml ⁻¹)	2 ± 1,05	2,28 ± 1,30	2 ± 1,04	2,09 ± 1,23	—	1,97 ± 1,07	1,78 ± 0,98

Tabla 6 (continuación)

Variable	60min post-BRILMA	90 min post-BRILMA	120 min post-BRILMA	150min post-BRILMA	180min post-BRILMA	P
Ciclo sinusal (ms)	595 ± 125	589 ± 102	560 ± 94	559 ± 80	550 ± 75	0,32
PR (ms)	102 ± 15	103 ± 20	102 ± 23	108 ± 14	108 ± 12	0,36
QRS (ms)	76 ± 9	74 ± 11	75 ± 12	77 ± 11	77 ± 10	0,13
QRS Estimulado a 400 (ms)	97 ± 10	95 ± 8	97 ± 9	96 ± 7	98 ± 8	0,61
QRS Estimulado a 500 (ms)	95 ± 11	95 ± 11	98 ± 11	99 ± 10	98 ± 11	0,20
QT (ms)	389 ± 44	401 ± 45	398 ± 40	391 ± 40	405 ± 47	0,94
QTc (ms)	505 ± 20	524 ± 40	531 ± 16	522 ± 17	544 ± 44	0,0001
AH (ms)	81 ± 11	81 ± 9	72 ± 12	81 ± 11	75 ± 12	0,57
HV (ms)	35 ± 8	35 ± 7	39 ± 11	35 ± 7	36 ± 7	0,46
AV (ms)	115 ± 17	114 ± 15	110 ± 20	115 ± 16	112 ± 19	0,28
Umbral V (mA)	0,3 (0,22-0,55)	0,3 (0,22-0,5)	0,3 (0,22-0,47)	0,3 (0,22-0,5)	0,35 (0,3-0,47)	0,14
Ropivacaína arterial (µg.ml ⁻¹)	1,73 ± 0,94	1,75 ± 0,98	1,68 ± 1,08	1,41 ± 0,94	1,41 ± 0,82	0,0001

Así mismo, se compararon los parámetros basales con los parámetros obtenidos en el minuto 10 y 20, que es donde se registraron los niveles arteriales medios más elevados de ropivacaína ($2,15 \pm 1,09 \mu\text{g.ml}^{-1}$ y $2,28 \pm 1,3 \mu\text{g.ml}^{-1}$, respectivamente). El único parámetro que mostró cambios fue el intervalo QRS en ritmo sinusal, en comparación con el intervalo QRS a los 10 min, que se incrementó en un 8% ($p= 0,049$). El intervalo QRS estimulado a 400 ms se incrementó a los 10 min en un 6%, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística ($p=0,07$) Tabla 7. Este subanálisis muestra, una vez más, que en los momentos de máximas concentraciones sanguíneas arteriales de ropivacaína no se observó repercusión clínicamente significativa en ninguno de los parámetros electrofisiológicos y electrocardiográficos evaluados.

Tabla 7. Parámetros electrocardiográficos y electrofisiológicos. Comparación entre los parámetros basales y los obtenidos a los 10 y 20 min del bloqueo BRILMA coincidiendo con los máximos niveles de ropivacaína arterial. Grupo experimental BRILMA. N=8

Variable	Basal	10 min post-BRILMA	P (a)	20 min post-BRILMA	P (b)
Ciclo sinusal (ms)	620 ± 113	615 ± 119	0,67	590 ± 101	0,19
PR (ms)	112 ± 7	112 ± 11	0,94	106 ± 15	0,29
QRS (ms)	71 ± 8	77 ± 8	0,049	75 ± 9	0,21
QRS Estimulado a 400(ms)	93 ± 12	99 ± 16	0,07	97 ± 9	0,14
QRS Estimulado a 500 (ms)	97 ± 10	96 ± 9	0,66	95 ± 10	0,36
QT(ms)	385 ± 30	390 ± 38	0,54	388 ± 33	0,57
QTc (ms)	489 ± 30	497 ± 25	0,25	507 ± 24	0,054
AH (ms)	77 ± 15	79 ± 11	0,50	79 ± 11	0,62
HV (ms)	41 ± 7	38 ± 6	0,30	35 ± 10	0,28
Umbral V (mA)	0,20 (0,20-0,37)	0,35 (0,20-0,40)	0,095	0,35 (0,22-0,40)	0,15

Abreviaturas igual que Tabla 6.

a: Comparación de la situación basal y a los 10 min post-BRILMA.

b: Comparación de la situación basal y a los 20 min post-BRILMA.

3.2. RESULTADOS DEL GRUPO EXPERIMENTAL DE DOSIS TÓXICA DE ROPIVACAÍNA

3.2.1. RESULTADOS GENERALES EN EL GRUPO EXPERIMENTAL DE DOSIS TÓXICA DE ROPIVACAÍNA

El estudio pudo completarse en los 8 animales. En la Tabla 8 se pueden observar los resultados de los datos generales del procedimiento.

Tabla 8. Datos generales del estudio. Grupo experimental dosis tóxica. N=8

Variable	Resultado
Peso (kg)	36,87 ± 3,9
Talla (cm)	113,8 ± 6,31
Dosis media de ketamina (mg)	20
Dosis media de tiopental sódico en la inducción (mg.kg ⁻¹)	7,11 ± 1,77
Tiempo de duración de la instrumentalización (min)	108,62 ± 17,5
Duración total del procedimiento (min)	151,25±17,23

Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

3.2.2. RESULTADOS GASOMÉTRICOS, IONES Y HEMATOCRITO DEL GRUPO DE DOSIS TÓXICA DE ROPIVACAÍNA

Los datos de los valores gasométricos y de los iones sanguíneos durante el estudio se muestran en la Tabla 9. No se observaron cambios significativos en ninguno de los valores analizados, mostrando la estabilidad biológica del animal a lo largo del estudio.

Tabla 9. Valores de las gasometrías arteriales, hematocrito e iones durante el protocolo de estudio. Grupo de dosis tóxica de ropivacaína. N=8

	Basal	15 min post-ropivacaína	Fin estudio	P
Na⁺ (mmol.l ⁻¹)	137,5 ± 3,3	138 ± 2,6	137 ± 2,9	0,50
K⁺ (mmol.l ⁻¹)	3,62 ± 0,43	3,73 ± 0,5	3,77 ± 0,21	0,63
Ca⁺⁺ (mmol.l ⁻¹)	1,27 ± 0,07	1,3 ± 0,06	1,36 ± 0,03	0,25
pH	7,53 ± 0,03	7,51 ± 0,02	7,53 ± 0,02	0,06
PaO₂ (mmHg)	409 ± 132	444 ± 1 00	445 ± 112	0,28
PaCO₂ (mmHg)	38,7 ± 3,65	40 ± 3,16	40 ± 2,6	0,36
HCO₃⁻ (mmol.l ⁻¹)	32,5 ± 2,9	32,5 ± 1,5	33,6 ± 1,5	0,27
EB (mmol.l ⁻¹)	9,9 ± 3,2	9,7 ± 1,7	11,1 ± 1,6	0,18
SaO₂ (%)	100	100	100	1
Hematocrito (%)	26,8 ± 3,18	26,8 ± 3,89	27,1 ± 3,23	0,45

Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

3.2.3. RESULTADOS HEMODINÁMICOS EN EL GRUPO DE DOSIS TÓXICA DE ROPIVACAÍNA

Los datos hemodinámicos se pueden ver en la Tabla 10. Se realizaron comparaciones de la evolución en el tiempo de los parámetros hemodinámicos en relación a los valores basales.

Tabla 10. Resultados hemodinámicos en el grupo de dosis tóxicas de ropivacaína. N=8

Variable	Basal	1 min ropivacaína	3 min ropivacaína	5 min ropivacaína	10 min ropivacaína	15 min ropivacaína	30min ropivacaína	P
FC (lpm)	99 ± 18	88 ± 25	97 ± 18	97 ± 20	91 ± 22	93 ± 24	94 ± 22	0,84
TAS (mmHg)	111 ± 24	114 ± 18	114 ± 10	117 ± 15	122 ± 13	121 ± 14	118 ± 17	0,72
TAD (mmHg)	76 ± 21	81 ± 13	79 ± 12	77 ± 10	79 ± 9	79 ± 6	76 ± 9	0,72
TAM (mmHg)	91 ± 22	93 ± 14	91 ± 10	94 ± 10	101 ± 11	99 ± 9	97 ± 11	0,41
IC (l.min⁻¹.m⁻²)	3,25 ± 0,7	2,5 ± 0,5	2,9 ± 0,6	3 ± 0,7	3,2 ± 0,6	3,2 ± 0,7	3,3 ± 0,7	0,0001
IRVS (dinas.seg⁻¹.cm⁻⁵.m⁻²)	2309± 565	2987 ± 893	2607 ± 795	2396 ± 730	2413 ± 504	2333 ± 593	2252 ± 551	0,057
dP/dt_{max} (mmHg.s⁻¹)	728 ± 357	456 ± 76	567 ± 103	603 ± 104	735 ± 190	704 ± 208	712 ± 186	0,01

FC: frecuencia cardíaca. lpm: latidos por minuto. TAS, TAD, TAM: tensión arterial sistólica, diastólica y media. IC: índice cardíaco. IRVS: índice de resistencias vasculares sistémicas. dP/dt_{max}: velocidad de aumento de la presión ventricular pico. Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

Destacan diferencias significativas en la evolución del índice cardíaco, del parámetro dP/dtmax y, en el límite de la significación estadística, de las resistencias vasculares sistémicas. Como puede observarse, el IC disminuyó en los primeros minutos siguientes a la administración de la ropivacaína ($p=0,0001$). Se evaluó el máximo descenso del IC desde su valor basal y tras la administración de la ropivacaína, siendo este descenso del 27%, recuperándose el valor del IC al final del estudio (figuras 26 y 27).

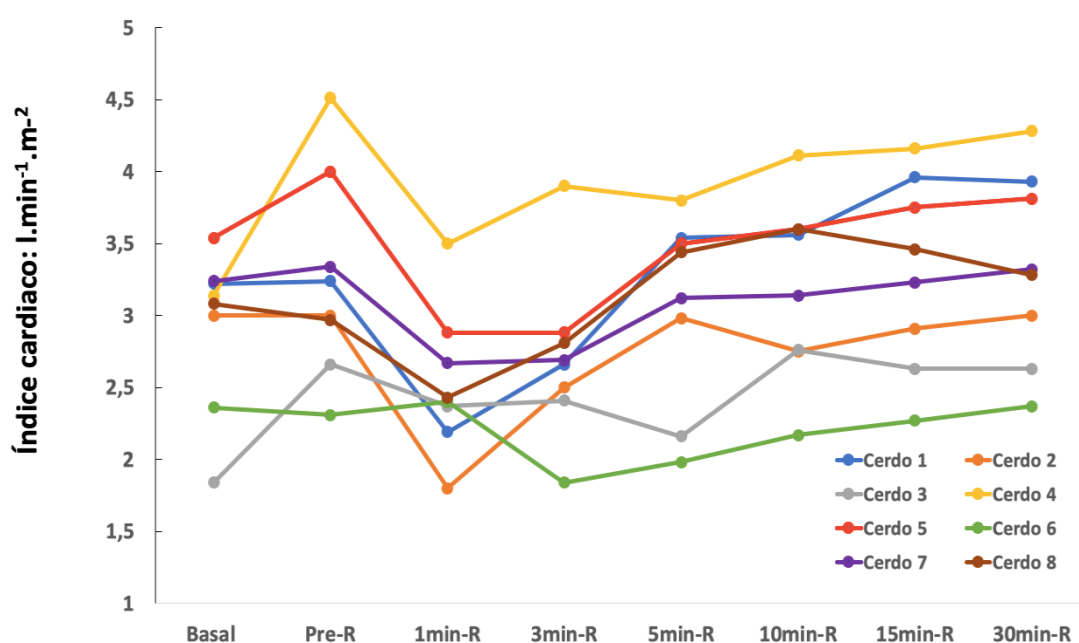


Figura 26. Evolución del índice cardíaco en todos los animales a lo largo del estudio en el grupo de ropivacaína dosis tóxica.

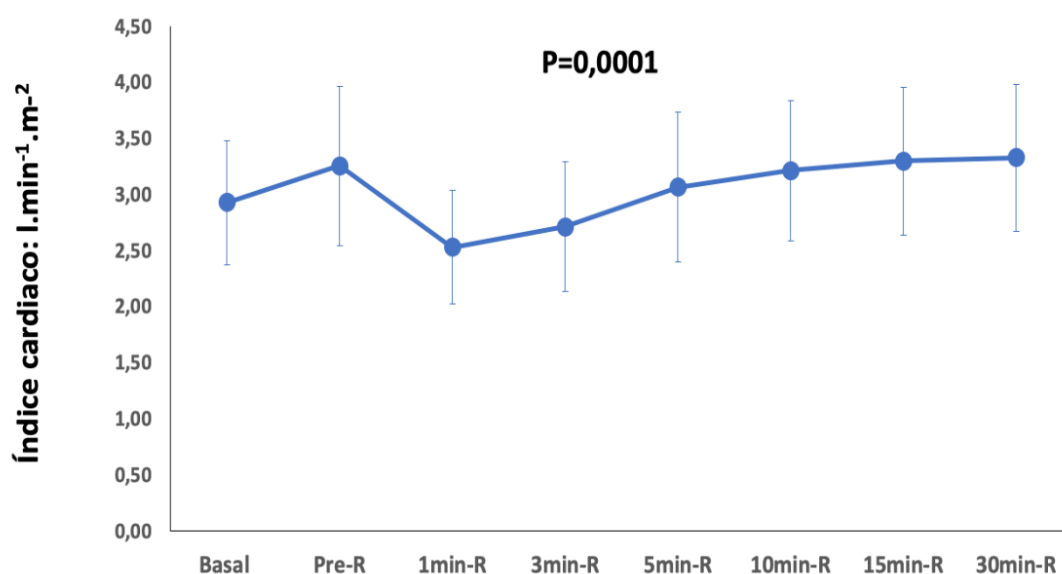


Figura 27. Evolución del índice cardíaco en el grupo de dosis tóxica de ropivacaína. Se representa la media y la desviación estándar.

El IRVS aumentó en los primeros minutos tras la administración de la ropivacaína, recuperando sus valores basales al final del estudio, aunque esta diferencia se mantuvo en el límite de la significación estadística ($p=0,057$)

En cuanto al parámetro dP/dt_{max} , se observó una disminución máxima del 34%, ($p=0,01$) que siguió la misma evolución que el IC, recuperándose al final del estudio (Figura 28 y 29).

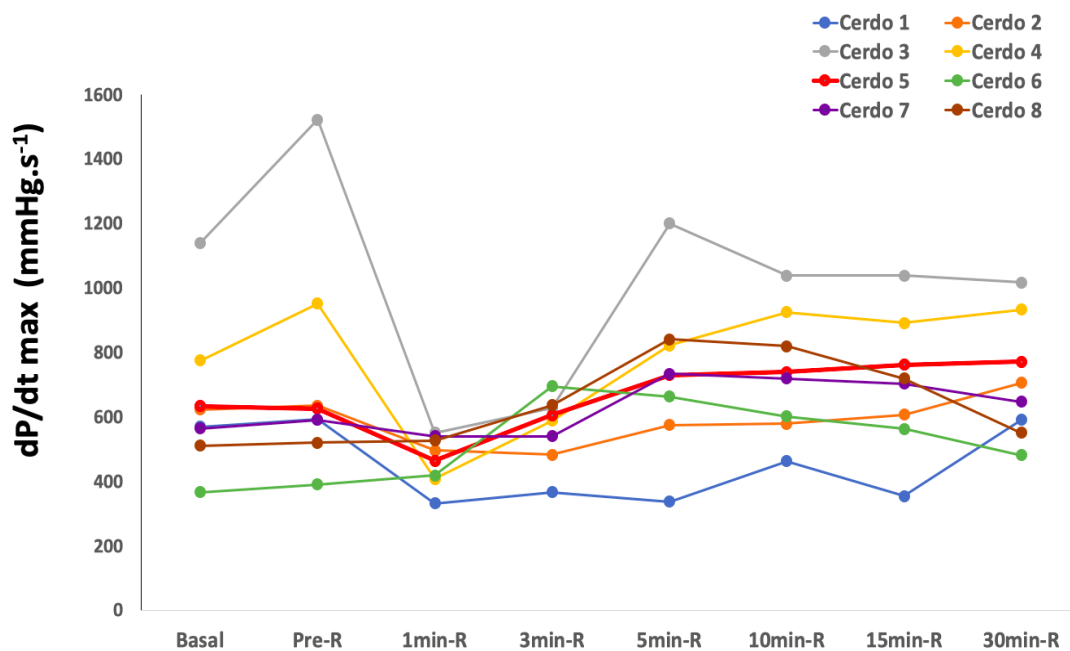


Figura 28. Evolución del dP/dtmax a lo largo del estudio en todos los animales en el grupo de dosis tóxica de ropivacaína.

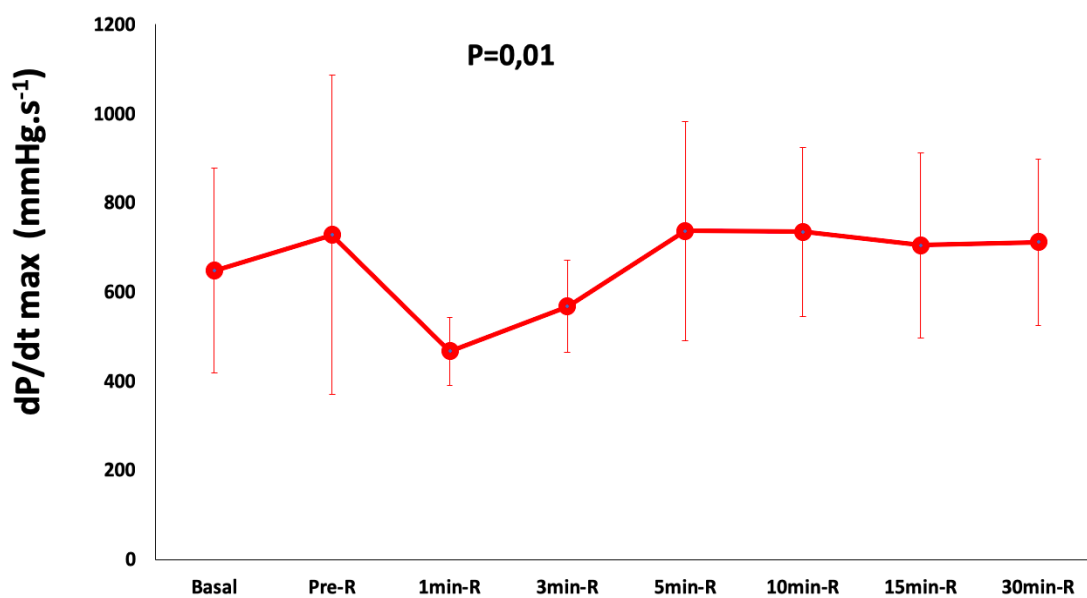


Figura 29. Evolución del dP/dtmax en el grupo de dosis tóxica de ropivacaína. Se representa la media y la desviación estándar.

3.2.4. RESULTADOS DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE ROPIVACAÍNA EN EL GRUPO EXPERIMENTAL DE DOSIS TÓXICA DE ROPIVACAÍNA

En la figura 30 se muestran los niveles individuales de ropivacaína en cada uno de los animales estudiados. En la figura 31 y en la Tabla 11 se muestra la evolución media a lo largo del estudio en el conjunto de animales.

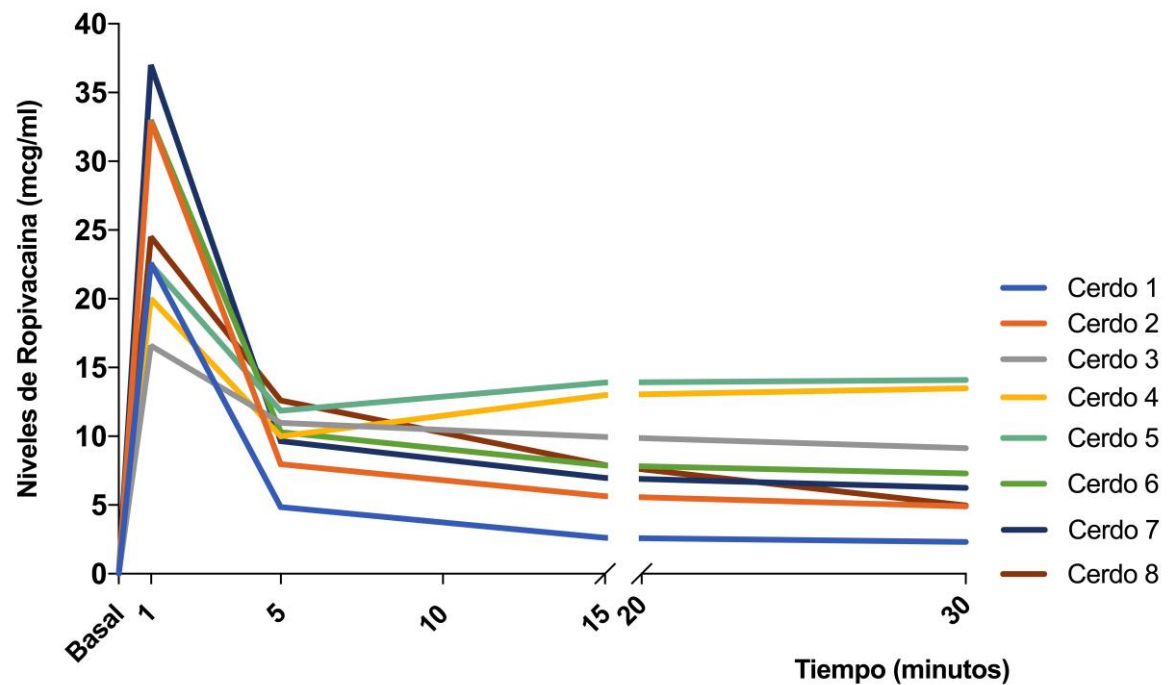


Figura 30. Evolución individual de los niveles de ropivacaína arterial en todos los animales del estudio en el grupo de dosis tóxica de ropivacaína.

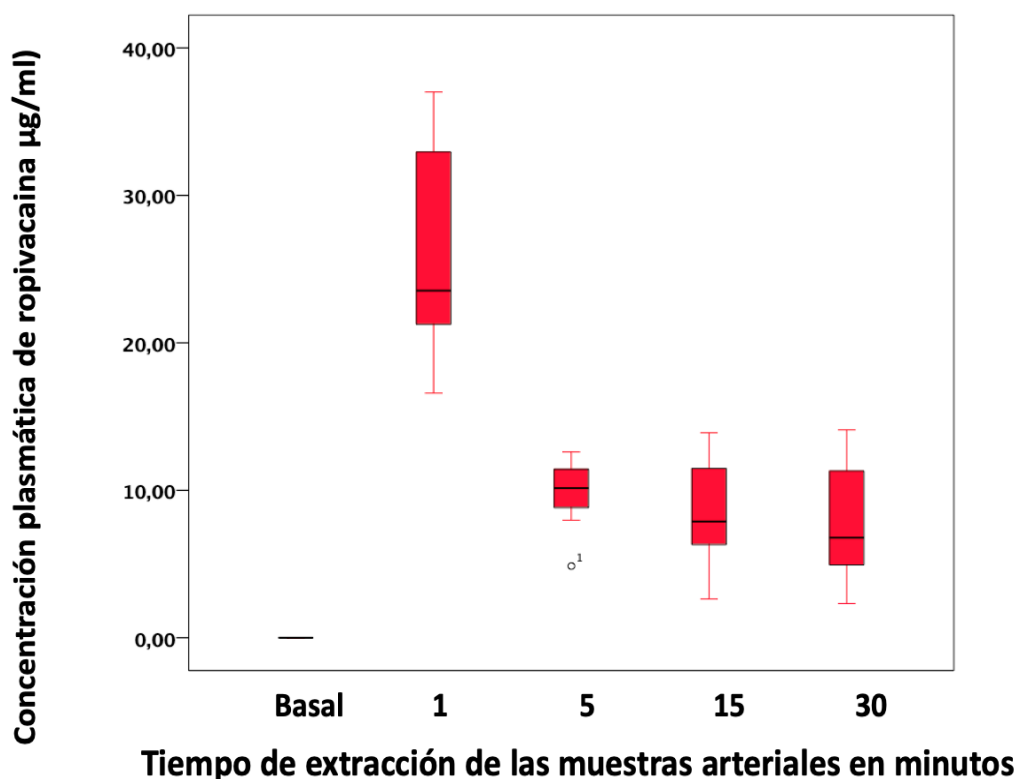


Figura 31. Diagrama de cajas que muestra los niveles arteriales medios de ropivacaína a lo largo del estudio en el grupo experimental de dosis tóxica. El segmento central representa la mediana, el rectángulo muestra el recorrido intercuartílico y los bigotes representan los valores máximos y mínimos.

La concentración máxima arterial de ropivacaína (C_{max}) obtenida mediante el análisis del área bajo la curva fue de $26,45 \pm 6,99 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ (mediana: 23,55 RIQ: 22,51-32,97 $\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$). El tiempo en alcanzar la máxima concentración (t_{max}) fue al primer minuto de la administración del bolo de ropivacaína.

Tabla 11. Niveles de ropivacaína a lo largo del estudio

	Basal	1 min ropivacaína	5 min ropivacaína	15 min ropivacaína	30 min ropivacaína	p
Ropivacaína arterial ($\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$)	0	$26,1 \pm 7,2$ 24 (21-33)	$9,7 \pm 2,4$ 10 (8-12)	$8,48 \pm 3,7$ 7,89 (5,9-12,39)	$7,8 \pm 4,1$ 6,77 (4,9-11,3)	0,001

Los datos se expresan como media \pm desviación estándar y mediana (rango intercuartílico).

3.2.5. RESULTADOS ELECTROFISIOLÓGICOS EN EL GRUPO EXPERIMENTAL DE DOSIS TÓXICA DE ROPIVACAÍNA

En la Tabla 12 se muestra la evolución durante el periodo de estudio de los parámetros electrocardiográficos y electrofisiológicos tras la administración de una dosis tóxica de 5 mg.kg⁻¹ de ropivacaína por vía intravenosa. Los parámetros que sufrieron cambios estadísticamente significativos fueron el intervalo QRS en ritmo sinusal ($p=0,0001$) [figura 32], con un porcentaje medio de incremento (Δ) del 58%; intervalo QRS estimulado a 400 ms ($p=0,0001$), con un porcentaje medio de incremento (Δ) del 243% [figura 33]; intervalo QRS estimulado a 500 ms ($p=0,0001$), con un porcentaje medio de incremento (Δ) del 173%; intervalo QT ($p=0,002$), con un porcentaje medio de incremento (Δ) del 11%; intervalo QTc ($p=0,001$), con un porcentaje medio de incremento (Δ) del 10% y el intervalo HV ($p=0,004$), con un porcentaje medio de incremento (Δ) del 92% que ocurrió a los 2 min de la infusión de ropivacaína.

En relación al umbral de estimulación ventricular, se observó un aumento del mismo a los 5 min tras la administración de ropivacaína y su normalización hacia valores basales al final del periodo de evaluación ($p=0,04$).

Tabla 12. Parámetros electrocardiográficos y electrofisiológicos obtenidos a lo largo del estudio. Grupo experimental dosis tóxica. N=8

	Basal	2 min ropivacaína	3 min ropivacaína	5 min ropivacaína	10 min ropivacaína	15 min ropivacaína	30 min ropivacaína	P
Ciclo sinusal (ms)	635 ± 174	669 ± 133	665 ± 134	683 ± 146	667 ± 166	655 ± 163	675 ± 162	0,59
PR (ms)	111 ± 17	127 ± 26	131 ± 23	125 ± 21	118 ± 18	119 ± 19	115 ± 19	0,06
QRS (ms)	65 ± 6	98 ± 14	103 ± 13	88 ± 9	85 ± 8	76 ± 8	72 ± 8	0,0001
QRS Estimulado a 400 (ms)	95 ± 8	326 ± 91	—————	243 ± 82	175 ± 95	133 ± 31	110 ± 13	0,0001
QRS Estimulado a 500 (ms)	94 ± 9	257 ± 118	—————	173 ± 40	139 ± 31	120 ± 17	104 ± 11	0,0001
QT(ms)	374 ± 60	369 ± 37	372 ± 33	412 ± 33	418 ± 61	395 ± 55	416 ± 68	0,002
QTc (ms)	470 ± 34	443 ± 21	451 ± 46	502 ± 86	515 ± 71	489 ± 30	499 ± 48	0,001
AH (ms)	86 ± 18	80 ± 23	85 ± 19	91 ± 22	85 ± 12	80 ± 16	90 ± 12	0,84
HV (ms)	35 ± 7	66 ± 17	58 ± 8	53 ± 4	49 ± 12	46 ± 10	44 ± 12	0,004
AV (ms)	121 ± 23	137 ± 23	144 ± 24	134 ± 18	131 ± 18	127 ± 20	130 ± 20	0,38
Umbral V (mA)	0,3(0,20-0,30)	—————	—————	0,65(0,45-1) *	0,30 (0,27-0,45)	—————	0,30(0,20-0,42)	0,04

PR: intervalo PR; QT, QTc: intervalo QT y QT corregido. AH: intervalo aurícula-His: HV: intervalo His-ventrículo: AV: intervalo aurícula-ventrículo. QRS, QRS 400, QRS 500, intervalo QRS en ritmo sinusal, con ciclo de estimulación de 400 ms (150 lpm) o 500 ms (120 lpm). Umbral V: umbral ventricular. Los datos se expresan como media ± desviación estándar. * Con relación al valor basal p=0,035.

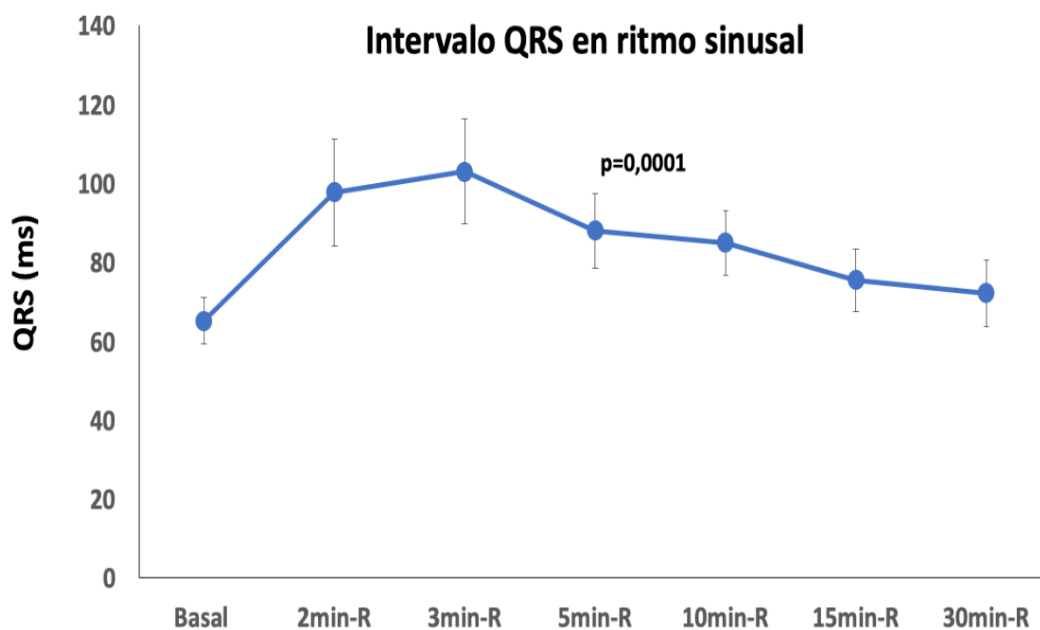


Figura 32. Evolución del intervalo QRS en ritmo sinusal durante el estudio. Grupo experimental de dosis tóxica de ropivacaína. Se representa la media y la desviación estándar.

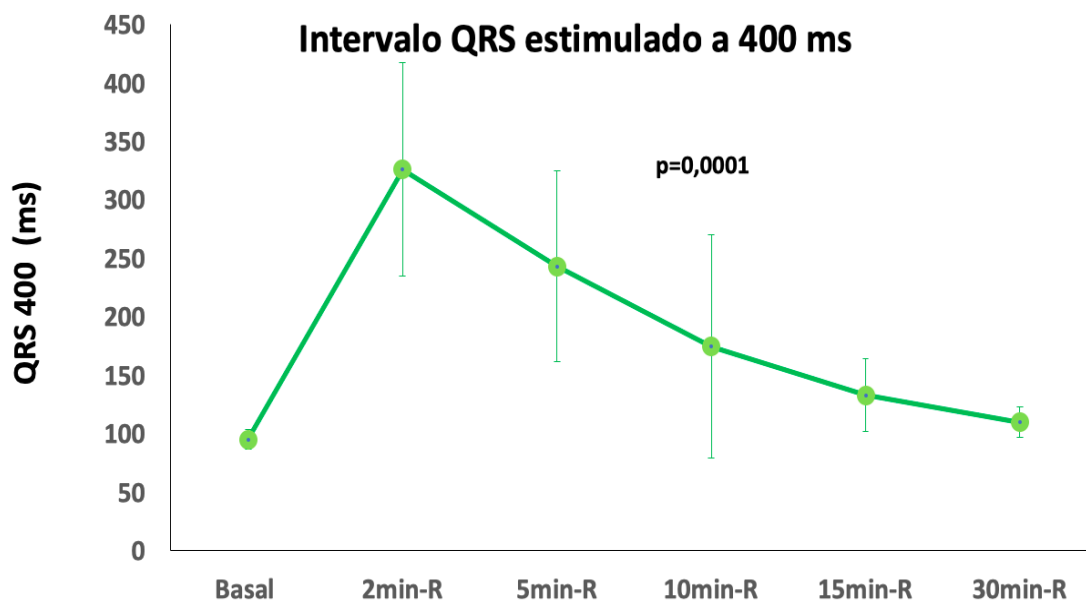


Figura 33. Evolución del intervalo QRS estimulado a 400 ms durante el estudio. Grupo experimental de dosis tóxica de ropivacaína. Se representa la media y la desviación estándar.

En la Figura 34 se puede observar el efecto intenso que produjo la ropivacaína en dosis tóxicas en el intervalo QRS estimulado.

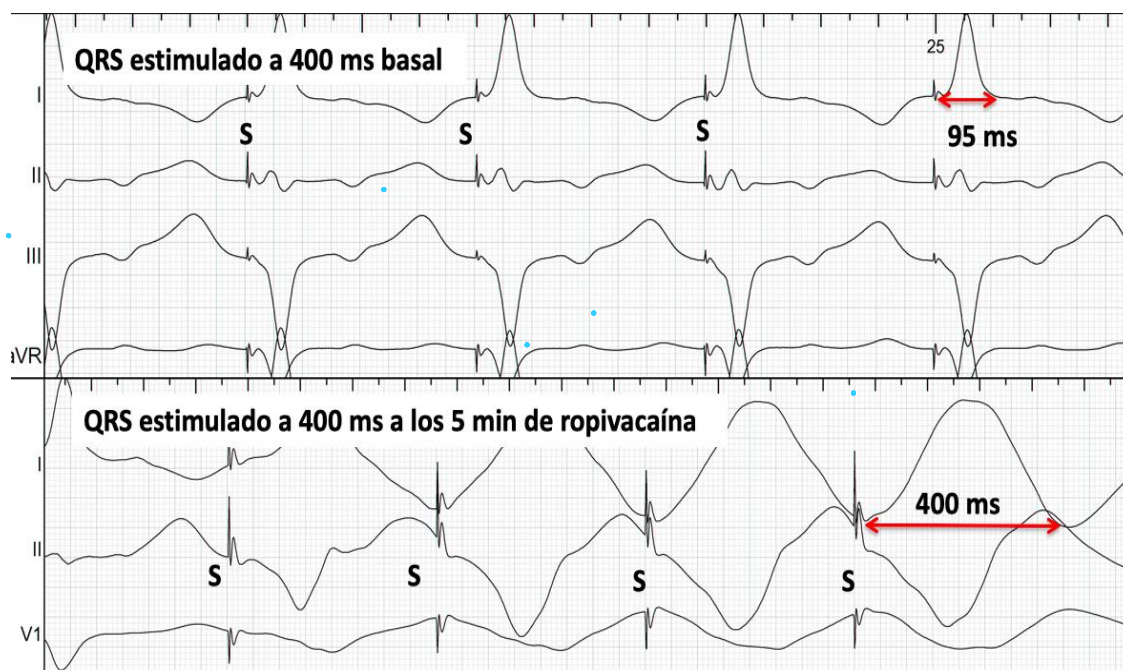


Figura 34. Ejemplo del efecto use-dependence de la ropivacaína en dosis tóxicas. **Panel superior:** en situación basal el QRS que sigue tras la aplicación de un tren de estímulos a 400 ms mide 95 ms. **Panel inferior:** tras la administración de 5 mg iv de ropivacaína la duración del intervalo QRS se incrementó intensamente hasta una duración de 400 ms.

En la figura 35 se muestra un ejemplo de la magnificación de la toxicidad de la ropivacaína con las frecuencias rápidas de estimulación.

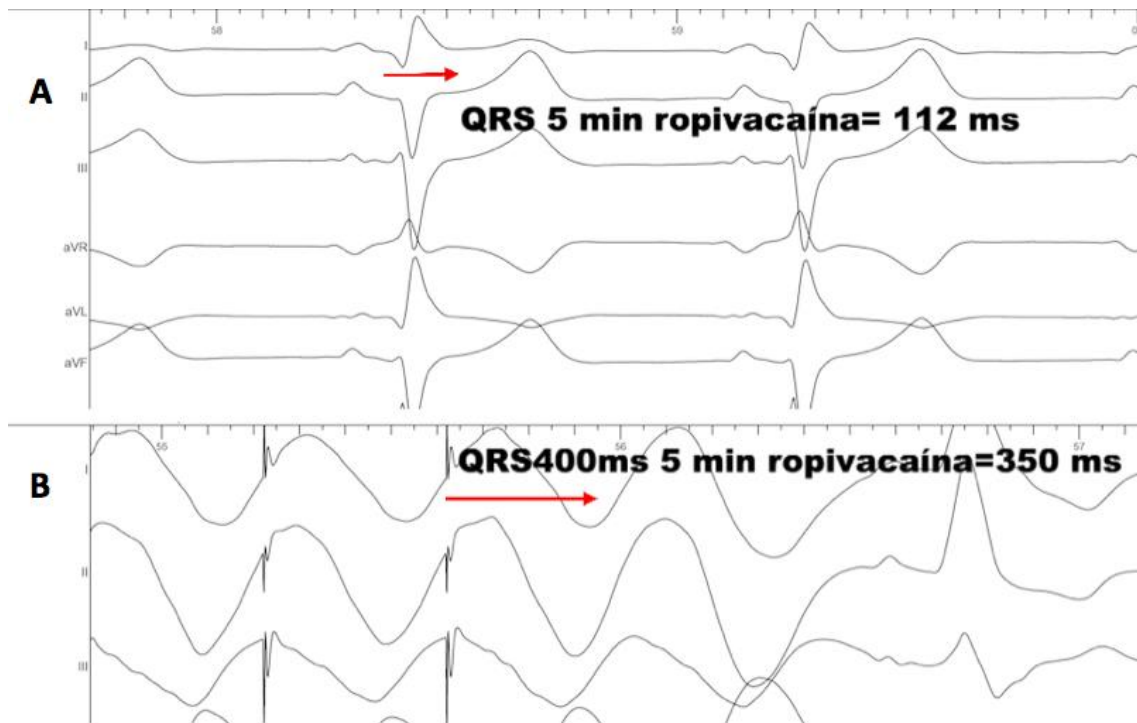


Figura 35. Ejemplo del efecto de la frecuencia de estimulación en la alteración de la conducción inducido por la ropivacaína en dosis tóxicas. **Panel A:** se observa la duración del intervalo QRS espontáneo a los 5 min de la administración de ropivacaína. El QRS mide 112 ms. **Panel B:** con la estimulación ventricular a 400 ms, también a los 5 min de la administración de ropivacaína, el QRS se incrementó intensamente hasta una duración de 350 ms.

3.2.6. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS ELECTROFISIOLÓGICOS DEL GRUPO EXPERIMENTAL BRILMA CON EL GRUPO DE DOSIS TÓXICA DE ROPIVACAÍNA

Se compararon los parámetros electrofisiológicos en el minuto 20 del grupo experimental BRILMA, que es donde se registraron los niveles más elevados de ropivacaína ($2,28 \pm 1,3 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$), con el minuto 5 del grupo de dosis tóxica en el que, tras la redistribución de la dosis en bolo, se observaron los niveles máximos de ropivacaína ($9,78 \pm 2,43 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$). Figura 36 y Tabla 13.

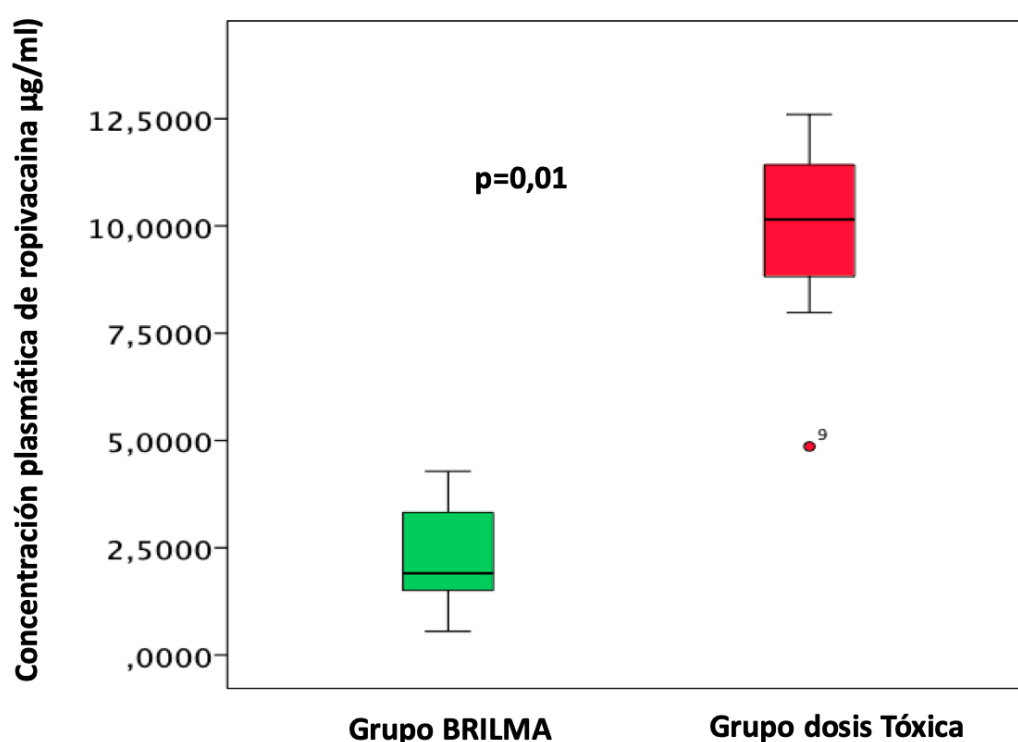


Figura 36. Diagrama de cajas que muestra los niveles arteriales de ropivacaína en el grupo experimental BRILMA (a los 20 min) y en el grupo de dosis tóxica (a los 5 min). El segmento central representa la mediana, el rectángulo muestra el recorrido intercuartílico y los bigotes representan los valores máximos y mínimos.

Tabla 13. Comparación de los parámetros electrocardiográficos y electrofisiológicos basales entre ambos grupos y en tiempos predefinidos: en el grupo BRILMA a los 20 minutos (máxima concentración de ropivacaína) y en el grupo de dosis tóxica a los 5 minutos (máxima concentración tras el bolo de ropivacaína)

	Basal	P (a)	Máxima concentración de ropivacaína	P(b)
Ciclo sinusal (ms)				
-BRILMA	620 ± 113		590 ± 101	
-DOSIS TÓXICA	635 ± 174	0,79	683 ± 146	0,19
PR (ms)				
-BRILMA	112 ± 7		106 ± 15	
-DOSIS TÓXICA	111 ± 17	0,72	125 ± 21	0,10
QRS (ms)				
-BRILMA	71 ± 8		75 ± 9	
-DOSIS TÓXICA	65 ± 6	0,10	88 ± 9	0,021
QRS Estimulado a 400 (ms)				
-BRILMA	93 ± 12		97 ± 9	
-DOSIS TÓXICA	95 ± 8	0,64	243 ± 82	0,0001
QRS Estimulado a 500 (ms)				
-BRILMA	97 ± 10		95 ± 10	
-DOSIS TÓXICA	94 ± 9	0,64	173 ± 40	0,0001
QT(ms)				
-BRILMA	385 ± 30		388 ± 33	
-DOSIS TÓXICA	374 ± 60	0,19	412 ± 33	0,57
QTc (ms)				
-BRILMA	489 ± 30		507 ± 24	
-DOSIS TÓXICA	470 ± 34	0,23	502 ± 86	0,38
AH (ms)				
-BRILMA	77 ± 15		79 ± 11	
-DOSIS TÓXICA	86 ± 18	0,28	91 ± 22	0,25
HV (ms)				
-BRILMA	41 ± 7		35 ± 10	
-DOSIS TÓXICA	35 ± 7	0,14	53 ± 4	0,010
AV (ms)				
-BRILMA	119 ± 13		113 ± 17	
-DOSIS TÓXICA	121 ± 23	0,57	134 ± 18	0,028

PR: intervalo PR. QT, QTc: intervalo QT y QT corregido. AH: intervalo aurícula-His. HV: intervalo His-Ventrículo. AV: intervalo aurícula-ventrículo. QRS, QRS 400, QRS 500: intervalo QRS en ritmo sinusal, con ciclo de estimulación de 400 ms (150 lpm) o 500 ms (120 lpm). Umbral V: umbral ventricular. Los datos se expresan como media ± desviación estándar. **a**: comparación de los parámetros basales de ambos grupos. **b**: comparación de los parámetros en el momento de mayor concentración de ropivacaína en ambos grupos.

El análisis realizado mostró que no hubo diferencias a nivel basal en ambos grupos. Sin embargo, las comparaciones realizadas en los tiempos de máxima concentración en cada uno de los grupos arrojaron diferencias significativas en el intervalo QRS en ritmo sinusal ($p=0,02$), en los intervalos QRS estimulados a 400 y 500 ms ($p=0,0001$), en el intervalo HV (0,010) y en el intervalo AV (0,028). Figuras 37,38, 39 y 40.

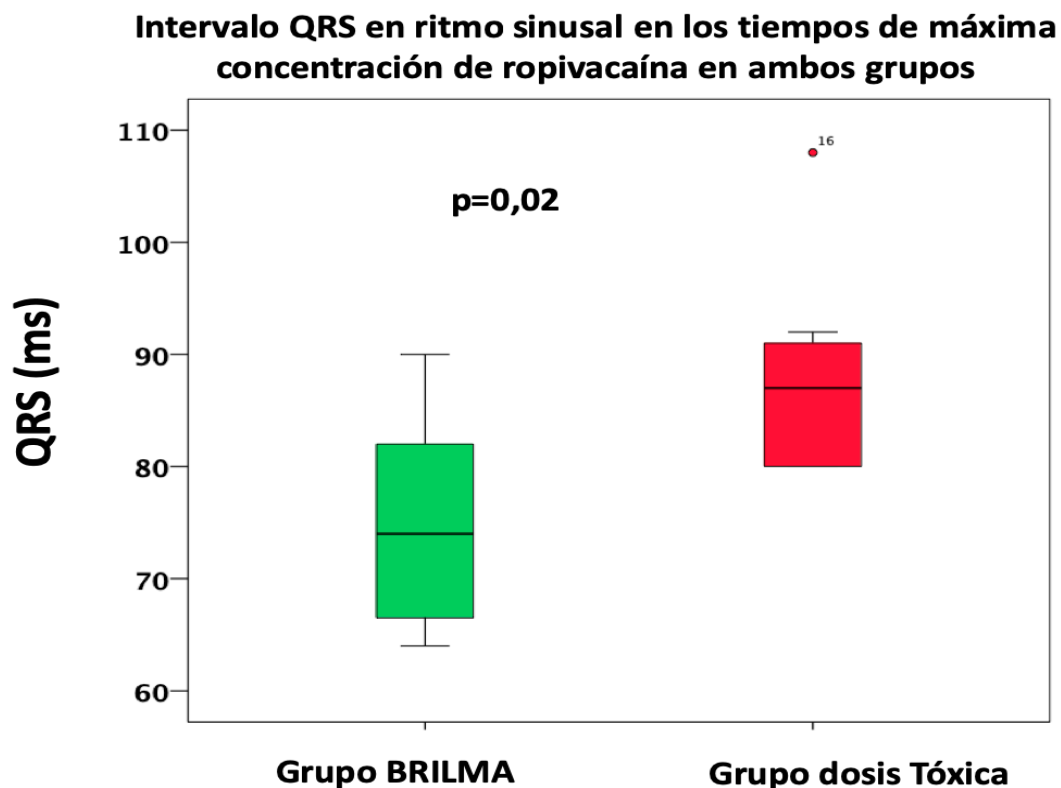


Figura 37. Diagrama de cajas que muestra el intervalo QRS en ritmo sinusal en el grupo experimental BRILMA (a los 20 min) y en el grupo de dosis tóxica (a los 5 min). El segmento central representa la mediana, el rectángulo muestra el recorrido intercuartílico y los bigotes representan los valores máximos y mínimos.

Intervalo QRS estimulado a 400 ms en los tiempos de máxima concentración de ropivacaína en ambos grupos

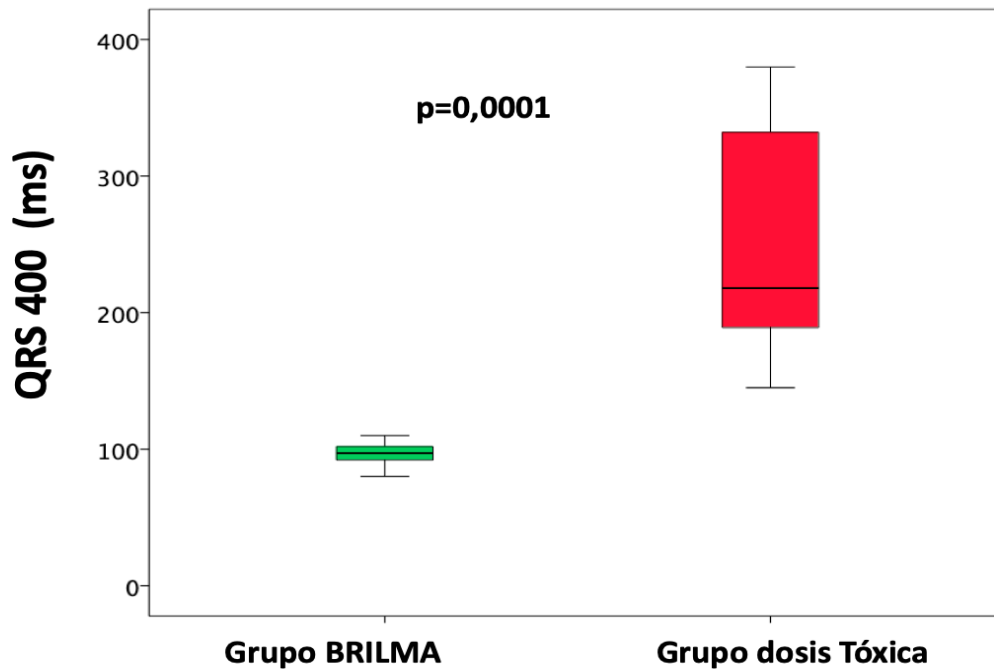


Figura 38. Diagrama de cajas que muestra el intervalo QRS estimulado a 400 ms (150 lpm) en el grupo experimental BRILMA (a los 20 min) y en el grupo de dosis tóxica (a los 5 min). El segmento central representa la mediana, el rectángulo muestra el recorrido intercuartílico y los bigotes representan los valores máximos y mínimos.

Intervalo QRS estimulado a 500 ms en los tiempos de máxima concentración de ropivacaína en ambos grupos

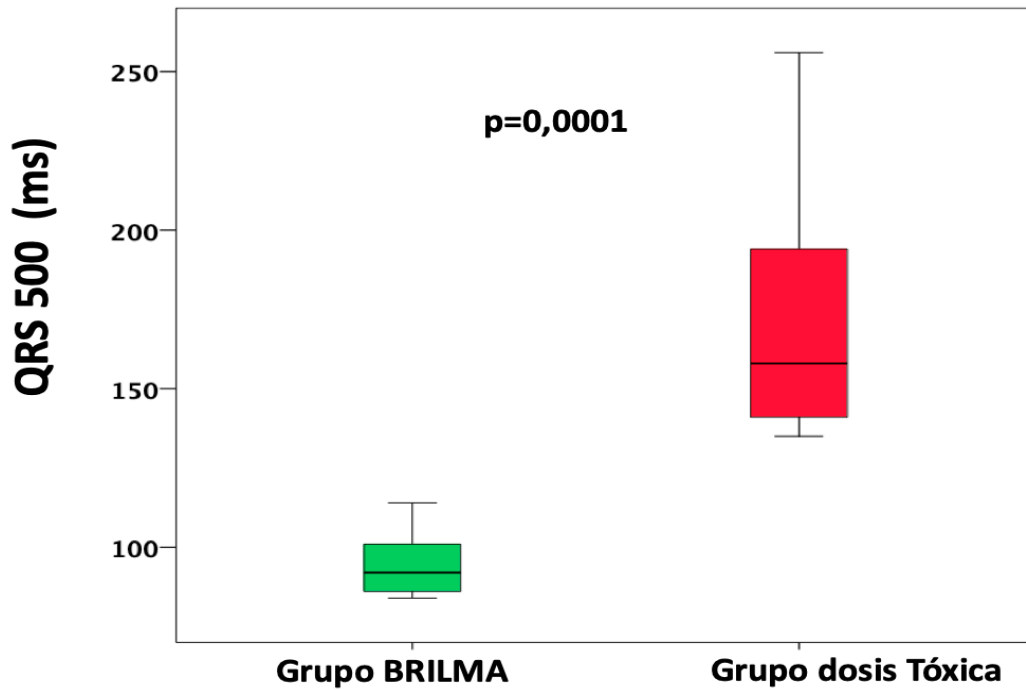


Figura 39. Diagrama de cajas que muestra el intervalo QRS estimulado a 500 ms (120 lpm) en el grupo experimental BRILMA (a los 20 min) y en el grupo de dosis tóxica (a los 5 min). El segmento central representa la mediana, el rectángulo muestra el recorrido intercuartílico y los bigotes representan los valores máximos y mínimos.

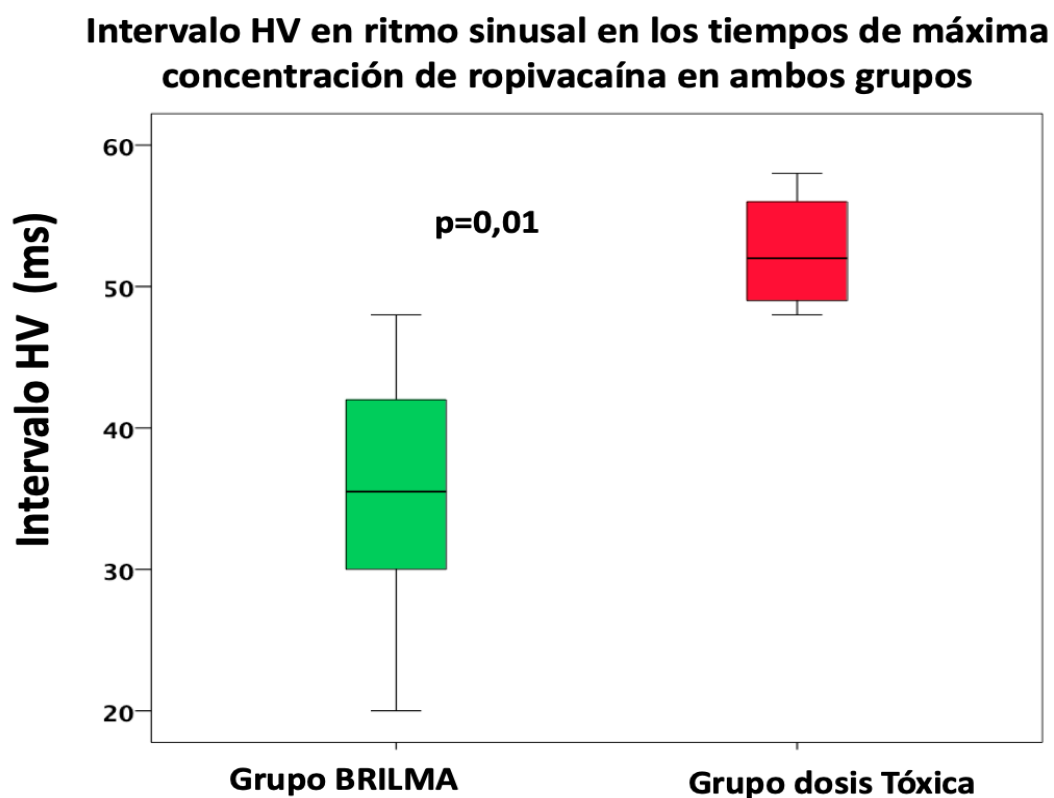


Figura 40. Diagrama de cajas que muestra el intervalo HV en el grupo experimental BRILMA (a los 20 min) y en el grupo de dosis tóxica (a los 5 min). El segmento central representa la mediana, el rectángulo muestra el recorrido intercuartílico y los bigotes representan los valores máximos y mínimos.

DISCUSIÓN

4.1. PRINCIPALES HALLAZGOS

El presente estudio ha mostrado que los niveles plasmáticos de ropivacaína tras la realización de un bloqueo BRILMA utilizando la dosis máxima recomendada de 3 mg.kg^{-1} , han alcanzado cifras potencialmente tóxicas considerando el margen clásico de toxicidad neurológica descrito para la ropivacaína.

La investigación desarrollada ha objetivado que las concentraciones plasmáticas de ropivacaína obtenidas tras la realización de un bloqueo BRILMA en el presente modelo experimental no se han asociado con alteraciones electrofisiológicas ni hemodinámicas significativas.

Por el contrario, el estudio realizado con ropivacaína en dosis tóxicas no letales ha inducido efectos electrofisiológicos muy intensos y con diferencias significativas en prácticamente la totalidad de los parámetros cardiológicos evaluados, en comparación con los efectos electrofisiológicos que se han obtenido en el modelo clínico del bloqueo anestésico BRILMA.

4.2. NIVELES DE ROPIVACAÍNA EN BLOQUEOS NERVIOSOS DE PARED TORÁCICA Y BLOQUEOS FASCIALES. COMPARACIÓN CON LOS NIVELES OBTENIDOS EN EL BLOQUEO BRILMA

La C_{max} media arterial de ropivacaína que se ha obtenido en el presente estudio fue de $2,473 \pm 1,237 \text{ } \mu\text{g.ml}^{-1}$, siendo el t_{max} de $17 \pm 11 \text{ min}$. La C_{max} media venosa de ropivacaína obtenida en esta investigación ha sido menor que la arterial, tal y como se esperaba, con una C_{max} media de $1,736 \pm 1,190 \text{ } \mu\text{g.ml}^{-1}$ y un t_{max} de $36 \pm 6 \text{ min}$. Destaca que en un 25% de los animales la concentración arterial de ropivacaína se situó por encima del límite inferior del umbral tóxico arterial según los datos mostrados por Knudsen³⁸ (concentración arterial rango $3,4\text{-}5,3 \text{ } \mu\text{g.ml}^{-1}$).

La preocupación por la toxicidad relacionada con dosis excesivas de AL ha motivado a numerosos autores a evaluar las concentraciones obtenidas en

diferentes bloqueos nerviosos. Se han determinado las concentraciones de ropivacaína en el bloqueo intercostal^{72,73}, en el bloqueo paravertebral y en bloqueos fasciales de pared abdominal como el bloqueo TAP⁸⁰⁻⁸³ o el bloqueo TAP subcostal⁸¹. Algunos de ellos han mostrado concentraciones venosas superiores al nivel de toxicidad neurológica (rango 0,5-3,2 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ⁵⁴). Varios de estos estudios se asociaron con manifestaciones clínicas de intoxicación leve neurológica sin alteraciones cardiovasculares.

El concepto de dosis máxima de AL recomendado ha sido cuestionado por autores como Rosenberg, que considera que otros factores como la diferente absorción según el lugar de realización del bloqueo, las características intrínsecas del paciente y la patología asociada del mismo, van a influir intensamente en los niveles de AL en plasma y en la toxicidad presentada⁴³. Dependiendo de la vascularización del lugar de inyección y de la unión del AL a los tejidos, se modificará la absorción inicial del mismo. A estos factores se suman otras propiedades farmacocinéticas del AL como la distribución y la eliminación. En este sentido, los bloqueos en el espacio intercostal se han asociado con niveles plasmáticos de AL superiores a otros lugares de bloqueo debido a la gran superficie de absorción y vascularización de la zona.

Kopacz et al. en el año 1994, compararon los niveles de ropivacaína y bupivacaína tras un bloqueo intercostal bilateral en dos grupos de 7 voluntarios a los que administró una dosis total de 140 mg de cada AL. Los pacientes no recibieron ningún tipo de sedación. Determinaron las concentraciones venosas plasmáticas cada 2 h durante las primeras 24 h tras la realización del bloqueo. La C_{max} media venosa de ropivacaína fue de $1,06 \pm 0,36 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ con un t_{max} de 21 ± 9 min, sin diferencias significativas con los niveles de bupivacaína. Solo un paciente en el grupo de ropivacaína y dos en el grupo de bupivacaína refirieron síntomas muy leves como mareo y cefalea, que los autores relacionaron con la absorción del AL⁷². Las dosis de ropivacaína que utilizaron no se ajustaron al peso, que fue de 74 ± 10 kg (lo que sugiere una dosis de ropivacaína $\sim 1,9 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), por lo que en ningún paciente se administraron los $3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ que muchos autores consideran como umbral de dosis tóxica. En relación con nuestro estudio y considerando que es un modelo animal, es congruente que las

concentraciones venosas fueran inferiores a las obtenidas en nuestro trabajo, ya que nosotros utilizamos una dosis mayor. Respecto al t_{\max} , fue más corto en el estudio de Kopacz, lo que puede sugerir una velocidad mayor de absorción del AL desde el espacio intercostal frente a la absorción desde el espacio muscular serrato-intercostal del bloqueo BRILMA. Por otro lado, desconocemos la influencia que la anestesia general pudo ejercer en nuestros animales en relación con la absorción del AL, frente a los pacientes que no recibieron ni sedación ni anestesia general. Los autores no extrajeron niveles arteriales, por lo que no podemos hacer comparaciones al respecto. Es sabido que los niveles arteriales son los que realmente determinan la toxicidad real del AL ya que, por norma general, para evaluar el umbral tóxico de un fármaco se priorizan los niveles en sangre arterial.

Behnke et al. en el año 2002, evaluaron en 64 sujetos bajo anestesia general los niveles arteriales y venosos de ropivacaína tras realizar un bloqueo intercostal. Para ello utilizaron 20 ml de ropivacaína en 4 concentraciones diferentes: 0,2; 0,5; 0,75 y 1%. Los autores encontraron que, tras la dosis máxima administrada, la C_{\max} arterial media alcanzada fue de $2,3 \pm 0,6$ (RIQ 1,5-3,6) $\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ y la mediana del tiempo en alcanzar la concentración máxima fue de 16 (RIQ 5-45) min^{89} . Estos resultados son bastante similares a los mostrados en nuestro estudio a pesar de que la dosis máxima en su estudio probablemente fue $\sim 2,4 \text{ mg}.\text{kg}^{-1}$. Asimismo, destaca el amplio rango en el t_{\max} (hasta 45 min), que en nuestro estudio fue discretamente menor (mediana de 15 min, RIQ 10-20 min). No se describieron complicaciones. Estos datos sugieren que, posiblemente, el patrón de absorción del AL en el bloqueo BRILMA puede ser similar al del bloqueo intercostal, tal y como sugerimos en la presente tesis doctoral.

Trabajos posteriores como el de Karmakar et al. en el año 2005, analizaron los niveles arteriales y venosos de ropivacaína tras la realización de un bloqueo paravertebral (BPV). Realizaron un estudio doble ciego en el que se seleccionaron 20 mujeres adultas que se iban a someter a una cirugía unilateral de mama. Previo a la intervención quirúrgica se les realizó un BPV con un bolo único de ropivacaína de $2 \text{ mg}.\text{kg}^{-1}$. En 10 pacientes se añadió 100 μg ($5 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$) de adrenalina a la solución anestésica. Tras la realización del

BPV se determinaron niveles arteriales y venosos de forma secuencial hasta tres horas tras la realización del bloqueo. En el postoperatorio se realizaron niveles venosos a las 6 y 24 h. Se grabó durante todo el periodo de estudio la tensión arterial y la frecuencia cardíaca. En el grupo sin adrenalina, la C_{\max} media arterial de ropivacaína fue $2,47 \pm 0,5$ (RIQ 1,7-3,12) $\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ con una mediana en el t_{\max} de 7,5 (RIQ 2,5-25) min. En el grupo con adrenalina, la C_{\max} media arterial de ropivacaína fue de $1,85 \pm 0,7$ (RIQ 1,05-2,86) $\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ con una mediana en el t_{\max} de 11,25 (rango 2,5-120) min. En relación a las concentraciones venosas (datos extrapolados de un gráfico del manuscrito), en el grupo sin adrenalina la C_{\max} media venosa de ropivacaína venosa fue $\sim 1,6$ $\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ con un $t_{\max} \sim 15$ min. En el grupo con adrenalina la C_{\max} media venosa de ropivacaína venosa fue $\sim 1,2$ $\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ con un t_{\max} de ~ 20 minutos. Estos resultados tienen su lógica ya que la adrenalina reduce la absorción sistémica del AL por la vasoconstricción local que induce. Así, este estudio concluye que la adición de adrenalina disminuyó un 25% la C_{\max} media arterial de ropivacaína, incrementando los tiempos de absorción máxima que se objetivaron tanto en las muestras arteriales como venosas, con datos estadísticamente significativos⁷³. Los niveles arteriales descritos en el grupo sin adrenalina son similares a los nuestros a pesar de que la dosis de ropivacaína utilizada fue inferior a la que nosotros empleamos ($2 \text{ mg}.\text{kg}^{-1}$ vs. $3 \text{ mg}.\text{kg}^{-1}$). Podría decirse que son ligeramente superiores a los niveles arteriales del bloqueo intercostal del estudio de Behnke, que utilizó una dosis de ropivacaína mayor ($\sim 2,4 \text{ mg}.\text{kg}^{-1}$ vs. $2 \text{ mg}.\text{kg}^{-1}$). Además de las concentraciones plasmáticas absolutas de AL, la velocidad de aumento de estas es un factor de gran importancia a la hora de evaluar la toxicidad del AL. El t_{\max} fue sensiblemente más corto que en nuestro estudio (7,5 vs. 15 min). Todo ello sugiere que se produce una gran y rápida absorción de AL desde el espacio paravertebral, en comparación con el espacio muscular serrato-intercostal del bloqueo BRILMA e, incluso, con el bloqueo intercostal del mencionado estudio de Behnke (7,5 vs. 16 min)⁸⁹. Finalmente, hay que resaltar que los autores no describieron cambios reseñables hemodinámicos a lo largo del procedimiento.

Por su analogía con los bloqueos fasciales de la pared torácica, los bloqueos fasciales de pared abdominal⁹⁰ son una referencia importante para

evaluar la farmacocinética que sufren los AL depositados entre las fascias y su potencial repercusión clínica. Hay que destacar que muchos de los estudios realizados en pacientes determinan niveles venosos y no arteriales, en general, por consideraciones éticas.

Torup et al. en el año 2012, evaluaron los niveles venosos de ropivacaína en 21 pacientes adultos que recibieron un bloqueo TAP bilateral. Utilizaron 20 ml de ropivacaína al 0,5% en cada lado del abdomen, con una dosis total de 200 mg. Los pacientes se encontraban bajo los efectos de la anestesia general cuando se les realizó el bloqueo. Determinaron la concentración de ropivacaína a los 10, 30 y 60 min del bloqueo. El estudio mostró niveles máximos de ropivacaína de $1,7 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ a los 60 min. Una tercera parte de los pacientes exhibieron niveles superiores a $2,2 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$, registrándose en un paciente niveles de $5,1 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$. La dosis de ropivacaína ajustada por peso fue de $2,7 (1,9-4,2) \text{ mg}.\text{kg}^{-1}$. Solamente se observó hipotensión arterial con disminución de la TAM mayor al 33% de la basal en un paciente⁸². Los datos de nuestro estudio han mostrado niveles venosos máximos similares de $1,7 \pm 1,1 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$. No podemos establecer comparaciones en el tiempo ya que en este estudio los tiempos de determinación de ropivacaína fueron fijos y en nuestro estudio el t_{max} fue a los 37 ± 6 minutos. Sin embargo, dada la similitud en cuanto al rango de dosis de ropivacaína administrada, los datos sugieren un comportamiento farmacocinético de la ropivacaína superponible. Una de las limitaciones más relevantes para establecer comparaciones es que los autores solo analizaron muestras venosas, faltando las arteriales que son las que aportan información más relevante en cuanto a la farmacocinética del AL.

Un año más tarde, Griffiths et al. seleccionaron a 30 mujeres embarazadas a las que realizaron un bloqueo TAP como estrategia para tratamiento analgésico tras la realización de una cesárea. Utilizaron $2,5 \text{ mg}.\text{kg}^{-1}$ de ropivacaína diluidos en suero salino fisiológico hasta 40 ml, utilizando 20 ml de esta dilución para el bloqueo de cada hemiabdomen. La concentración media venosa máxima de ropivacaína en plasma que obtuvieron fue de $1,82 \pm 0,69 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ y el tiempo medio fue de $35,5 \pm 15,7$ min tras la realización del bloqueo. Una paciente presentó una concentración máxima de $3,76 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ a

los 10 min tras la inyección. En tres de las 30 pacientes se presentaron síntomas de neurotoxicidad sistémica asociados a AL (parestias periorales, sabor metálico en la boca y habla confusa). Dichos síntomas comenzaron a los $26,7 \pm 5,8$ min tras la realización del bloqueo y persistieron entre 10 y 70 min. En ninguna de estas pacientes se evidenció toxicidad a nivel cardiovascular⁸⁰. Nuevamente, observamos un patrón similar en la farmacocinética de la ropivacaína en el bloqueo TAP en comparación con el bloqueo BRILMA de nuestro estudio, en el que por otro lado la concentración máxima venosa que se alcanzó en uno de nuestros animales fue de $2,78 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ a los 30 min. Los síntomas neurológicos referidos en este trabajo deben ser considerados en el contexto del embarazo y del puerperio como periodos especialmente susceptibles para la toxicidad por AL. Durante estas dos etapas existe un aumento del gasto cardíaco que, a su vez, aumenta el flujo sanguíneo hacia los tejidos, consiguiendo un rápido aumento de los niveles de AL en sangre. Debido a la hemodilución que existe durante estas dos etapas, existe una disminución de las proteínas plasmáticas a las que se unen los AL, por lo que también aumentan los niveles plasmáticos de los mismos⁴⁶. Como limitaciones para el establecimiento de comparaciones con nuestro trabajo, hay que destacar que este estudio no determinó niveles de ropivacaína en sangre arterial y el contexto del embarazo y puerperio en cuanto al metabolismo de AL, frente al modelo animal realizado en la presente investigación.

La modalidad analgésica mediante infusión continua de AL a través de catéteres puede modificar las concentraciones plasmáticas y la farmacocinética de los mismos. Hessian et al. en el año 2013, evaluaron en 20 pacientes sometidos a cirugía abdominal mediante laparotomía media, las concentraciones de ropivacaína en infusión continua mediante catéteres insertados en el espacio interfascial en un bloqueo TAP posterior o TAP subcostal. Ambos son modificaciones del TAP convencional que se realizan para ajustar la analgesia de una forma más precisa al área quirúrgica. Se registraron niveles venosos de ropivacaína a las 6, 24, 48, y 72 h tras la cirugía. Los autores administraron 200 mg en bolo iv de ropivacaína y una perfusión de $28 \text{ mg}.\text{h}^{-1}$. La concentración pico media venosa de ropivacaína en plasma que obtuvieron en la infusión subcostal fue de $2,64 \pm 0,39 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ y se alcanzó a las

48 h. La concentración pico media venosa de ropivacaína en plasma que obtuvieron en la infusión del TAP posterior fue de $2,50 \pm 0,6 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ y se alcanzó a las 72 h. Obtuvieron un rango de concentración venosa de ropivacaína de $0,96\text{-}3,48 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$. Una paciente presentó síntomas de intoxicación neurológica a las 6 h de la infusión. Esta se suspendió hasta que desapareció dicha sintomatología y cuando se reinició de nuevo, con una velocidad inferior, reapareció la clínica neurológica. Se trataba de la cuarta paciente que reclutaron, una mujer de 45 kg, lo que les motivó a realizar una modificación del protocolo ajustando las dosis del AL al peso de los pacientes. Los niveles que presentó esta paciente fueron inferiores a $1,5 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ ⁹¹. Este estudio mostró concentraciones venosas muy por encima de las que se consideran como niveles venosos tóxicos, sin embargo, solo la paciente mencionada presentó síntomas de toxicidad. La dosis total de ropivacaína administrada fue de 2.216 mg en 72 h. En 4 pacientes los niveles fueron entre $3,4\text{-}4 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$, sin objetivarse síntomas. Es difícil explicar la discrepancia en la sintomatología asociada a los diferentes niveles plasmáticos de ropivacaína, aunque algunos autores refieren que los síntomas se correlacionan pobremente con los niveles plasmáticos de AL^{64,91}. En comparación con nuestros hallazgos, el estudio mostró niveles muy superiores a los nuestros, lógicamente debido al periodo importante de perfusión y dosis total administrada. Lamentablemente los autores no realizaron mediciones seriadas del ECG que hubieran aportado una información muy útil para evaluar cardiotoxicidad. Un aspecto interesante del estudio es que cuando detectaron el primer caso de toxicidad, prácticamente al inicio del reclutamiento de los pacientes, los autores decidieron hacer un cambio en la dosis basándose en el peso de los pacientes. Esta práctica no es habitual en los bloqueos fasciales, en los que es más frecuente realizar una dosificación por volumen y concentración de AL.

Existen limitados estudios con determinación de niveles arteriales en bloqueos fasciales de la pared abdominal. Kitayama et al. en el año 2014, evaluaron los niveles arteriales de ropivacaína en pacientes anestesiados y sometidos a una prostatectomía retropúbica a los que se les realizó un bloqueo TAP bilateral. Dividieron la muestra en 3 grupos de 13 pacientes cada uno,

utilizando 20 ml de ropivacaína al 0,25%, 0,50% y 0,75% respectivamente. Se realizaron determinaciones de ropivacaína en muestras arteriales a los 15, 30, 45, 60, 90, 120 y 180 min tras la realización del bloqueo. El objetivo del estudio era determinar el impacto de utilizar diferentes concentraciones de ropivacaína en la farmacocinética de dicho AL. La C_{max} media arterial de ropivacaína obtenida fue de $0,41 \pm 0,14$; $0,89 \pm 0,55$ y $1,56 \pm 0,5 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ en el grupo de ropivacaína al 0,25%, 0,50% y 0,75% respectivamente. El t_{max} fue muy similar en los 3 grupos: $23 \pm 15,8$; $23,1 \pm 14,5$ y $20,8 \pm 11,5$ min en el grupo de ropivacaína al 0,25%, 0,50% y 0,75% respectivamente. En ninguno de los 3 grupos se observaron síntomas de neurotoxicidad ni alteraciones cardiovasculares atribuidas a la ropivacaína⁸³. El grupo que recibió una dosis más elevada de ropivacaína (de $\sim 2,34 \text{ mg}.\text{kg}^{-1}$) presentó una C_{max} media arterial claramente inferior (58%) a la de nuestro estudio, aunque llamativamente el tiempo de máxima absorción fue similar. Existen varias razones para justificar estas diferencias como es la dosis de ropivacaína utilizada, que fue inferior a la de nuestro estudio, y que el plano fascial donde se ha realizado el bloqueo es diferente, uno en la pared abdominal y el nuestro en la pared torácica. Si bien ambos son planos neurovasculares, desconocemos si la cinética de absorción del AL es la misma. Está descrito que la absorción sistémica del AL es bifásica y está relacionada con la absorción relativa de la fase acuosa (fase inicial rápida) y del tejido graso (fase lenta) en el lugar de la inyección. El C_{max} y el t_{max} arteriales se producen dentro de la fase rápida⁹⁴. Finalmente hay que tener presente que nuestra investigación se ha desarrollado en un modelo animal, frente al estudio en humanos de Kitayama⁸³.

Un año más tarde, en 2015, Toju et al. evaluaron las concentraciones arteriales de ropivacaína en 12 pacientes bajo anestesia general sometidos a cirugía de pared abdominal superior abierta a los que se les realizó un bloqueo TAP subcostal. Este bloqueo, como hemos referido anteriormente, es una modificación del TAP convencional y se utiliza para proporcionar analgesia a la pared superior del abdomen. Los autores administraron una dosis de $3 \text{ mg}.\text{kg}^{-1}$ de ropivacaína al 0,45% y evaluaron los niveles hasta 120 min después de realizar el bloqueo. La C_{max} media arterial de ropivacaína que obtuvieron fue de $1,87 \pm 0,78 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ con un t_{max} de $31,3 \pm 16,7$ min. En ninguno de los pacientes

se observaron signos ni síntomas de neurotoxicidad ni cardiotoxicidad⁸¹. La C_{\max} media arterial de ropivacaína fue discretamente más baja que la nuestra (32%) y, como disimilitud más reseñable, el t_{\max} arterial fue 14 min mayor que en nuestro trabajo. Una vez más debemos referir que las diferencias, como hemos señalado previamente, pueden radicar en el diferente plano fascial utilizado, aunque al estar más próximo a la pared torácica se podría haber esperado que, ante la misma dosis de ropivacaína administrada, hubiéramos descrito niveles de ropivacaína más en consonancia con los obtenidos en nuestro modelo experimental.

Por último, en cuanto al bloqueo TAP se refiere, Crawford et al. en el año 2019, evaluaron si la adición de clonidina a la ropivacaína modificaba su absorción. Se seleccionaron 80 mujeres, entre 18 y 65 años, que se intervinieron de patología ginecológica mediante cirugía laparoscópica. Previo a la incisión quirúrgica se les realizó un bloqueo TAP bilateral. Dividieron la muestra en 4 grupos: grupo control, que recibió 3 mg.kg^{-1} de ropivacaína al 0,2%; grupo clonidina, en el que se añadió a la misma solución $2 \text{ }\mu\text{g.ml}^{-1}$ de clonidina; grupo adrenalina, en el que se añadió a la mezcla adrenalina 1:400.000; y grupo clonidina subcutánea, al que se añadió $2 \text{ }\mu\text{g.ml}^{-1}$ de clonidina subcutánea. Se evaluaron niveles venosos de ropivacaína en los minutos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120, 150, 180 y 360 tras la realización del bloqueo. Las 80 pacientes completaron el estudio. La C_{\max} media venosa de ropivacaína en el grupo control fue $1,99 \text{ }\mu\text{g.ml}^{-1}$ con un t_{\max} de 51 min. En el grupo clonidina la C_{\max} y el t_{\max} fueron $2,05 \text{ }\mu\text{g.ml}^{-1}$ y 56 min respectivamente. En el grupo adrenalina la C_{\max} media de ropivacaína fue $1,36 \text{ }\mu\text{g.ml}^{-1}$, significativamente menor, con un t_{\max} de 103,5 min, notablemente mayor, en comparación con el grupo control. Los resultados mostrados no objetivaron efectos de la clonidina a la dosis administrada en la farmacocinética de la ropivacaína en el bloqueo TAP⁹³. Los autores sugieren que esto puede deberse a que el efecto vasoconstrictor de la clonidina no tiene lugar en este bloqueo fascial. Nuevamente, se muestra que la adición de adrenalina sí modifica la farmacocinética de la ropivacaína. Como podemos observar, los niveles venosos máximos de ropivacaína son superponibles a los de nuestro estudio, aunque los tiempos son sensiblemente más lentos.

El conjunto de los estudios de bloqueos fasciales de pared abdominal y torácica evaluados no permiten establecer comparaciones firmes con el bloqueo BRILMA debido a que existe una gran variabilidad en la metodología, fundamentalmente en la dosis media administrada de ropivacaína, junto a la determinación de niveles venosos en la gran mayoría de los estudios. Además, debemos señalar otros factores que pueden influir en la distribución y absorción del AL en los planos fasciales. Un ejemplo de estos factores es la influencia de los órganos próximos a las fascias, como son el hígado y el bazo en los bloqueos abdominales, o la influencia de las presiones intratorácicas en los bloqueos de pared torácica e, incluso, el tipo de cirugía. Así, en la cirugía laparoscópica la insuflación del gas y la inserción de los trócares puede modificar la distribución del AL en las fascias²⁰.

Una reciente revisión relacionada con los bloqueos fasciales para la cirugía de mama realizada en el año 2018 por Garg et al. analizó 15 manuscritos. Incluyeron estudios prospectivos, retrospectivos, de cohortes, doble ciego, aleatorizados, no aleatorizados y estudios de casos. Los bloqueos que se recogieron fueron el bloqueo PEC I, PEC II, bloqueo BRILMA, bloqueo erector de la espina y bloqueo latísimo del dorso. Solamente en cuatro estudios se referenció el bloqueo BRILMA, mostrando como la dosis de AL utilizada fue muy diversa y, de forma llamativa, no se ajustó en función del peso de los pacientes. Utilizaron 15 ml de ropivacaína al 0,3% (45 mg), 40 ml de ropivacaína al 0,375% (150 mg) y 30-40 ml de ropivacaína al 0,375% (112-150 mg). Un solo autor utilizó levobupivacaína al 0,375%⁶. En todos los trabajos las dosis de ropivacaína fueron inferiores a los 3 mg.kg⁻¹ que, como hemos referido, es el límite superior de toxicidad que consideran la mayoría de los autores. Hay que destacar que no hay determinación de niveles plasmáticos de AL tras la realización de estos bloqueos. Tampoco se describe si existieron complicaciones relacionadas con la toxicidad sistémica de AL a pesar de que no fue el objetivo de la revisión, puesto que el estudio se centró en la analgesia proporcionada por los bloqueos evaluados y, probablemente, porque con estas dosis no se alcance el umbral de toxicidad. Nuestros datos apoyarían esta hipótesis, aunque será necesario su comprobación con futuros estudios en el ámbito clínico.

Analizando los resultados obtenidos por otros investigadores, se debe tener en cuenta que la concentración de AL per se no es determinante de la toxicidad sistémica. Tanto los factores individuales del paciente, como las comorbilidades, la medicación concomitante y el estado general del mismo desempeñan un papel importante. Diferentes patrones hemodinámicos, como el aumento del gasto cardíaco, pueden acelerar el metabolismo de los fármacos y disminuir la concentración de las drogas. Otros contextos clínicos que se deben considerar son los asociados a cambios importantes del volumen de distribución o de hemodilución, como es el caso de las mujeres grávidas. El estado nutricional o patologías con importante catabolismo como las enfermedades oncológicas influyen disminuyendo las proteínas plasmáticas, aumentando la concentración de los fármacos en el plasma.

4.3. EFECTOS EN EL SISTEMA DE CONDUCCIÓN CARDÍACO DE LA ROPIVACAÍNA EN DOSIS UTILIZADAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

En nuestro conocimiento este es el primer estudio que ha evaluado las concentraciones de AL tras la realización de un bloqueo fascial de la pared torácica y sus efectos en el sistema cardiovascular. Como ya hemos referido previamente, en el año 2011, Blanco describió por primera vez un bloqueo periférico adaptado a la cirugía de la mama, denominado PEC I ²¹, asistiendo con posterioridad a una explosión en la descripción de nuevos bloqueos fasciales de la pared torácica. Desafortunadamente no hay datos de los niveles plasmáticos de ropivacaína u otro AL asociado a estos bloqueos.

Una ventaja destacable de nuestro modelo de estudio, con el animal bajo los efectos de una anestesia general, es que ha permitido evaluar los efectos electrofisiológicos y hemodinámicos de la ropivacaína evitando los efectos indirectos cardiovasculares mediados por la toxicidad del AL en el SNC⁴⁶. Los modelos animales, como el desarrollado en la presente tesis, tienen un papel esencial en la investigación de la toxicidad por AL ya que permiten el estudio de aspectos invasivos que no pueden analizarse en los casos humanos de intoxicación aguda.

Existen estudios limitados que hayan evaluado los efectos electrofisiológicos y electrocardiográficos de las dosis de ropivacaína utilizadas en los bloqueos regionales habituales de la práctica clínica, así como de los efectos cardiotóxicos de dosis bajas de ropivacaína como las toleradas en estudios en voluntarios sanos.

En el trabajo clásico en voluntarios de Knudsen en el que se administraron dosis crecientes de ropivacaína, las concentraciones que indujeron efectos de toxicidad del SNC no se asociaron con alteraciones electrofisiológicas ni hemodinámicas significativas⁵⁴, al igual que han mostrado nuestros datos en el grupo BRILMA. Los autores también evaluaron, al igual que nosotros, el efecto uso-dependiente en la conducción ventricular de la ropivacaína mediante estimulación transesofágica auricular a 120 lpm, observando que se producía un incremento del 8,5% en la duración del intervalo QRS. Nosotros estimulamos el ventrículo a frecuencias más rápidas, hasta de 150 lpm, lo que evidencia de una forma más clara el efecto uso-dependiente de la ropivacaína. Sin embargo, el incremento en la duración del QRS estimulado fue mínimo, del 6%. Estos datos contrastan intensamente con los efectos que se observaron en el grupo de dosis tóxica, con incrementos del 58% en el QRS espontáneo y del 243% en el QRS₄₀₀ ms. Lógicamente esto se relaciona con el bloqueo frecuencia-dependiente de los canales de Na⁺ cardíacos inducidos por la ropivacaína en dosis más elevadas.

Scott et al. en el año 1989, evaluaron y compararon la tolerancia y los efectos en el SNC y en el sistema cardiovascular de la ropivacaína y bupivacaína en dosis de 10 mg.min⁻¹ iv, hasta un máximo de 150 mg, en 12 voluntarios sanos. Los autores mostraron que la ropivacaína se asoció con mínimas alteraciones en el ECG. Tan solo se produjo un incremento significativo en el intervalo PR a los 5 min de finalizar la infusión, coincidiendo con concentraciones plasmáticas venosas en torno a 2 µg.ml⁻¹. Sin embargo, la bupivacaína alteró todos los parámetros del ECG evaluados (intervalo PR, QRS y QTc)⁹⁴.

Años más tarde, Stewart et al., compararon en voluntarios sanos los efectos en el SNC y en el sistema cardiovascular de dosis progresivas de

levobupivacaína y ropivacaína iv, administradas con una velocidad de 10 mg.min⁻¹. No se observaron alteraciones en el ECG ni diferencias entre ambos AL, sin embargo, el estudio no determinó niveles de AL en plasma⁹⁵. Destacar que en los dos últimos estudios mencionados no hubo efectos en el ECG a pesar de dosis de ropivacaína muy diferentes: 124 mg vs. 37 mg respectivamente.

Borgeat et al. en el año 2004, evaluaron en 32 pacientes las concentraciones de ropivacaína y bupivacaína tras la realización de un bloqueo interescalénico y sus efectos en el ECG. Tras una dosis de ropivacaína de 200 mg no se observaron modificaciones en el ECG y los niveles venosos de ropivacaína máximos fueron de 1,95 µg.ml⁻¹ ⁹⁶. Nuestros resultados han mostrado que con una concentración venosa máxima de 2,78 µg.ml⁻¹ los efectos electrofisiológicos son prácticamente inexistentes.

El parámetro que sí se afectó durante el protocolo BRILMA fue el intervalo QTc que se incrementó de forma significativa en un 11,38 ± 5,94%. Con relación a los efectos de la ropivacaína en la repolarización ventricular, investigaciones previas muestran resultados dispares. Por un lado, hay que destacar que los estudios reflejados con anterioridad no describen afectación de este parámetro^{54,96-98}. La ropivacaína bloquea, además de los canales de Na⁺, los canales de K⁺, los de Ca⁺² y los canales HERG, aunque la acción sobre estos canales parece relacionada con concentraciones muy elevadas del fármaco, muy superiores a las obtenidas en el protocolo BRILMA^{68,97}. Este mecanismo puede contribuir potencialmente a la aparición de arritmias ventriculares como las observadas en algunos contextos clínicos de intoxicación por AL⁹⁸⁻¹⁰¹. Otros autores han comparado los efectos en los parámetros relacionados con el intervalo QT de la bupivacaína y ropivacaína, en el contexto de una anestesia epidural torácica en pacientes anestesiados con propofol, fentanilo, vecuronio y sevoflurano. En este estudio se mostraron alteraciones en el intervalo QT más evidentes en el grupo de bupivacaína que en el grupo de ropivacaína, que se asoció con un incremento máximo del 6% durante la laringoscopia¹⁰². Hay que señalar que en este trabajo otros factores concomitantes como los efectos de la anestesia epidural en el sistema nervioso autónomo, la laringoscopia con el aumento de catecolaminas secundario y los

fármacos utilizados durante la inducción, pudieron influir en los parámetros relacionados con el QT. En este sentido es particularmente relevante señalar los efectos del sevoflurano en la prolongación del intervalo QTc mostrado en otros estudios¹⁰³. Nuestro procedimiento, con una duración aproximada de tres horas, supone una exposición prolongada al sevoflurano que puede justificar el aumento de 55 s en el intervalo QTc observado. De la misma manera, se ha descrito que, si bien, el sevoflurano induce una prolongación del QTc, su administración no se asocia con un aumento de la heterogeneidad de la repolarización transmural, parámetro que sí se relaciona con el potencial de inducir arritmias¹⁰³. El conjunto de nuestros datos no nos permite discernir qué factor contribuyó al aumento del intervalo QTc en el estudio BRILMA, bien por los niveles de ropivacaína o por la administración de sevoflurano. Por otro lado, en el grupo de dosis tóxica también se observó un aumento en el intervalo QTc máximo en torno al 10%, destacando que hubo un menor tiempo de exposición al sevoflurano y una exposición a niveles mas elevados de ropivacaína.

Los hallazgos de los estudios que han evaluado la toxicidad en el sistema de conducción cardíaco con dosis bajas de ropivacaína sugieren que los efectos son mínimos. Esto concuerda con el hecho de que los efectos cardiovasculares de los AL son evidentes con dosis más elevadas y, en general, superiores a las que provocan síntomas en el SNC.

4.4 EFECTOS DE LAS CONCENTRACIONES DE ROPIVACAÍNA EN DOSIS TOXICA EN EL SISTEMA DE CONDUCCIÓN CARDÍACO

Uno de los objetivos de la presente tesis fue la comparación de los efectos electrofisiológicos de las concentraciones de ropivacaína en el bloqueo BRILMA con dosis tóxicas no letales de este AL.

Desde su introducción en la práctica clínica, la ropivacaína ha sido considerada como un AL con un potencial de cardiotoxicidad menor al de otros AL, especialmente en comparación con la bupivacaína^{46,66}. Esto ha sido mostrado en estudios preclínicos especialmente diseñados en modelos

animales. Existen muchos modelos experimentales para la investigación de la toxicidad de los AL con diferentes especies, cada una con sus propias ventajas y desventajas. Destaca entre todas estas especies la especie porcina, que tiene una vascularización coronaria similar a la humana, lo que predispone al miocardio a un mayor número de eventos arritmogénicos durante la isquemia. Otra variabilidad de los modelos de estudio es la forma de administrar el AL (en bolo, en infusión continua, intravenosa, intracoronaria, con el animal anestesiado, consciente o simulando una administración accidental durante la realización de un bloqueo nervioso). Nuestro modelo para estudiar la toxicidad de la ropivacaína ha elegido el cerdo por las razones expresadas previamente y ha querido simular una dosis de ropivacaína con efecto tóxico cardíaco, pero no letal, con el objetivo de evaluar y diferenciar de forma progresiva la toxicidad electrofisiológica y hemodinámica.

Estudios previos han descrito efectos similares a nivel electrofisiológico que los hallados por nosotros. La inyección coronaria de ropivacaína en dosis próximas a la nuestra ($5,33 \text{ mg.kg}^{-1}$) en 8 cerdos anestesiados se asoció con alteraciones en el QRS similares, con un Δ del 75% vs. 58% de nuestro estudio y en el intervalo QT, con un Δ del 18% vs. 11% en nuestros datos. No se registraron episodios de arritmias, al igual que en nuestra investigación. Este estudio no evaluó el efecto frecuencia-dependiente de la ropivacaína⁷⁰.

Arlock en el año 1988, comparó el bloqueo en los canales de Na^+ provocado por la lidocaína, bupivacaína y ropivacaína en el músculo papilar de cobaya. El estudio mostró que el bloqueo de los canales de Na^+ inducido por los tres AL era más intenso con el aumento de la frecuencia de estimulación (cuando los canales de Na^+ están en estado inactivado)⁴⁹ y que la potencia del bloqueo fue menor con la lidocaína seguida de la ropivacaína, siendo la bupivacaína la más intensa. Un hallazgo muy relevante del estudio fue la evaluación de la velocidad de recuperación del bloqueo, que se enlenteció en presencia de los AL, siendo más lenta con la bupivacaína (2,1 s), intermedia con la ropivacaína (1,4 s) y más rápida con la lidocaína (186 ms)⁵⁰. Es decir, el bloqueo de los canales de Na^+ se desarrolla durante cada potencial de acción y se disipa cuando los canales están en estado de reposo, al inicio de la diástole. Sin embargo, ante FC rápidas no da tiempo a que el fármaco se disocie del

canal. En el caso de la bupivacaína esta disociación es tan lenta que ni siquiera se disipa ante FC muy lentas (60 lpm) y en el caso de la ropivacaína, la velocidad de disociación es intermedia. Esto ha sido muy evidente en nuestro estudio. Así, cuando estimulamos el ventrículo a 150 lpm se observó un intenso enlentecimiento de la conducción con un Δ del 243% de la duración del QRS. Este Δ fue de 173% al estimular a 120 lpm y se observó un Δ de 115% con frecuencias de 100 lpm. Es interesante reseñar que, a lo largo del estudio, al comparar el QRS en ritmo espontáneo con el QRS estimulado, se observaron valores en el QRS que en ritmo espontáneo eran muy próximos a los valores basales mientras que, en el mismo tiempo, la alteración observada con frecuencias rápidas todavía presentaba un intenso incremento. En relación con este parámetro, un estudio previo realizado por nuestro grupo de investigación con bupivacaína, mostró un Δ del 288% en el QRS₄₀₀, realmente muy próximo al que se observó con ropivacaína (Δ del 246%)⁷⁸. Este enlentecimiento de la velocidad de conducción puede justificar la aparición de arritmias ventriculares descritas en algunos casos clínicos tras una inyección accidental de ropivacaína⁹⁸⁻¹⁰¹.

De forma más reciente, Aya et al. en el año 2002, estudiaron en un modelo de corazón de conejo diversos parámetros electrofisiológicos tras la administración de diferentes concentraciones (0,1; 1 y 10 μ M) de bupivacaína, levobupivacaína y ropivacaína. Evaluaron parámetros de conducción ventricular, efectos use-dependence, ciclo mínimo de estimulación y parámetros de refractariedad ventricular con las diferentes concentraciones de anestésicos. Los tres fármacos alteraron la velocidad de conducción longitudinal a una frecuencia de estimulación de 1000 ms o 60 lpm, sin diferencias entre ellos. Los tres AL modificaron el ciclo mínimo de estimulación en su concentración máxima, aunque el efecto fue superior con la bupivacaína que con los otros dos agentes. En el caso de la ropivacaína el ciclo mínimo de estimulación observado fue de 173 ms en situación basal y de 411 ms con 10 μ M¹⁰⁴. Estos resultados son congruentes con nuestros datos en los que la ropivacaína presentó un intenso efecto use-dependence que se evidenció de forma más aguda cuando estimulamos a 150 lpm. Este efecto se mantuvo incluso hasta los 15 min de la administración del fármaco, en el que todavía

existía un Δ del 41%.

Lefrant et al. un año antes, en un estudio similar al nuestro, comparó los efectos electrofisiológicos de la administración iv de bupivacaína (4 mg.kg⁻¹) y de ropivacaína (6 mg.kg⁻¹) en cerdos. La ropivacaína, en concentraciones plasmáticas similares a las nuestras, indujo alteración de los parámetros PR, QRS, QT, AH y HV¹⁰⁵. En comparación con nuestros resultados, el incremento en el QRS fue incluso superior de ~81%, el intervalo HV de ~114% y el intervalo QTc de ~20%, posiblemente en relación con la administración de una dosis superior de ropivacaína de 6 vs. 5 mg.kg⁻¹. Los autores no pudieron estimular la aurícula por lo que no aportaron datos sobre los efectos frecuencia dependiente de los fármacos. Un animal presentó fibrilación ventricular a los 3 minutos de la dosis de ropivacaína. La bupivacaína alteró de forma más intensa los parámetros electrofisiológicos que la ropivacaína, sin embargo, los autores alertan sobre la cardiotoxicidad evidenciada con ambos fármacos, recomendando seguir las mismas precauciones clínicas con los dos AL.

La sobredosis accidental por AL deprime la excitabilidad cardíaca, siendo una de las posibles medidas terapéuticas la inserción de una sonda de marcapasos para estimular el corazón. Pitkanen et al. en el año 1992, estudiaron en corazón aislado de conejo la modificación de la excitabilidad auricular y ventricular de la lidocaína, la bupivacaína y la ropivacaína en diferentes concentraciones. Se observó que, con todos los AL estudiados, el voltaje necesario para estimular la aurícula se incrementó, excepto en el grupo con concentraciones de ropivacaína de 1 µg.ml⁻¹. La estimulación auricular no fue posible con concentraciones de 13 µg.ml⁻¹ de ropivacaína. Respecto a la estimulación ventricular, que se evaluó en menos preparaciones, se observó un incremento en el voltaje necesario pero fue posible incluso con niveles de 13 µg.ml⁻¹ de ropivacaína. Sin embargo, con estos mismos niveles de bupivacaína no se consiguió captura ventricular a pesar de que se aplicaron voltajes desde 40 a 100 voltios¹⁰⁶. En nuestro estudio sólo estimulamos el ventrículo y comprobamos la evolución del umbral ventricular, que se incrementó a los 5 min de la administración de la ropivacaína y se recuperó prácticamente en todos los animales al finalizar el estudio. Por otro lado, en el grupo BRILMA no se observó ningún cambio en el umbral ventricular, parámetro que sugiere

seguridad en cuanto a la ausencia de cardiotoxicidad con este bloqueo.

El conjunto de los hallazgos obtenidos con el uso de ropivacaína en dosis tóxicas ha mostrado que el fármaco altera de forma muy relevante los parámetros eléctricos del corazón, siendo muchas de estas alteraciones potencialmente desencadenes de arritmias. En comparación, los efectos observados en el grupo de bloqueo BRILMA han sido inapreciables, sugiriendo que en la dosis empleada la absorción sistémica de ropivacaína no asocia efectos relevantes en la electrofisiología cardíaca.

LIMITACIONES

Nuestro estudio no está exento de limitaciones. La primera consideración que se debe tener presente es la precaución a la hora de extrapolar los resultados obtenidos en un modelo animal a la práctica clínica.

La segunda limitación se refiere a los efectos de los agentes anestésicos de uso concomitante que se han utilizado durante el experimento y, de forma específica, la anestesia prolongada con sevoflurano. Como quiera que los fármacos anestésicos poseen acciones diferenciadas en el sistema nervioso autónomo, no podemos aseverar que, bajo los efectos de otro agente anestésico inhalatorio (desflurano, isoflurano) o intravenoso, como por ejemplo el propofol, los resultados hubieran sido similares. Es posible que el uso de otro agente anestésico afectaría mínimamente a los resultados desde un punto de vista hemodinámico ya que su uso en las dosis adecuadas en un modelo porcino se acompaña de efectos similares¹⁰⁷. Sin embargo, en relación a los efectos electrofisiológicos de los agentes anestésicos, nuestro grupo de investigación ha mostrado que en el cerdo el sevoflurano posee acciones diferentes a las del propofol¹⁰⁸. Por lo tanto, desconocemos si esto hubiera podido modificar los hallazgos electrocardiográficos, en especial los relacionados con el intervalo QTc. En cuanto al uso de propofol, hay que destacar que la solución en la que está disuelto, conocida como intralipid, tiene unos efectos neutralizadores conocidos en la intoxicación por AL. Esto podría haber enmascarado algún efecto de cardiotoxicidad, por lo que no se considera un agente anestésico indicado en un modelo que pretende evaluar los efectos cardiotóxicos de los AL. Sin embargo, creemos que estas consideraciones posiblemente no hayan afectado de forma ostensible a los niveles plasmáticos de ropivacaína alcanzados tras la realización del bloqueo BRILMA y que los resultados hubieran sido muy similares a los hallazgos obtenidos. Esto se ve reforzado dado que dichos hallazgos son coincidentes y en la misma línea que estudios previos con otros bloqueos regionales realizados en humanos.

En tercer lugar, debemos considerar las diferencias anatómicas de la caja torácica del cerdo que no es completamente idéntica a la del ser humano, aunque presenta propiedades anatómicas muy semejantes. Por ello podemos considerar a esta especie animal como un modelo que nos permite la valoración de la absorción del AL desde un espacio fascial del tórax. Es

importante destacar que nuestro estudio se ha realizado bajo la influencia de parámetros fisiológicos como la ventilación mecánica y los movimientos del tórax, simulando la situación del bloqueo BRILMA en humanos, en contraposición a otros estudios que utilizan modelos de cadáveres. Por otro lado, el corazón del cerdo presenta muchas similitudes en la anatomía vascular, función ventricular, electrofisiología y distribución de las arterias coronarias a las del ser humano. Estas características permiten que la investigación de una posible cardiotoxicidad como consecuencia de la absorción de AL desde el lugar del bloqueo, sea factible y con implicaciones que pueden, con precaución, ser trasladables a la práctica clínica.

Finalmente, hay que reflexionar que nuestro estudio ha sido realizado en un modelo experimental animal incluyendo especímenes sanos y los resultados obtenidos pueden no ser idénticos a los obtenidos tanto en animales con algún tipo de cardiopatía, como en pacientes con enfermedad cardiovascular.

CONCLUSIONES

En el presente estudio hemos analizado los niveles plasmáticos de ropivacaína tras la realización de un bloqueo BRILMA y estudiado sus efectos en la electrofisiología cardíaca, en comparación con un grupo de dosis tóxica de ropivacaína en un modelo experimental porcino. Con nuestro protocolo de estudio y la metodología empleada hemos obtenido unos resultados que podemos elevar a conclusiones y que pasamos a enumerar.

Primera

Los niveles plasmáticos de ropivacaína tras la realización de un bloqueo BRILMA, utilizando la dosis máxima recomendada de 3 mg.kg^{-1} , han alcanzado cifras potencialmente tóxicas considerando el margen clásico de toxicidad neurológica descrito para la ropivacaína.

Segunda

Los niveles plasmáticos de ropivacaína alcanzados en el bloqueo BRILMA han sido comparables a los obtenidos en otros bloqueos nerviosos descritos en la literatura y, posiblemente, el patrón de absorción del AL es similar al de los bloqueos intercostal y paravertebral, ambos, también bloqueos de la pared torácica.

Tercera

La investigación desarrollada ha objetivado que las concentraciones plasmáticas de ropivacaína obtenidas tras la realización de un bloqueo BRILMA en el presente modelo experimental no se han asociado con alteraciones electrofisiológicas significativas ni efectos ostensibles al estimular el ventrículo con frecuencias rápidas o efecto “uso-dependiente”.

Cuarta

Los parámetros hemodinámicos como el gasto cardíaco, las resistencias vasculares sistémicas y los índices indirectos de contractilidad no se han afectado tras la realización de un bloqueo BRILMA, mostrando la estabilidad en términos hemodinámicos de este bloqueo anestésico.

Quinta

El estudio realizado con ropivacaína en dosis tóxicas no letales ha inducido alteraciones electrofisiológicas muy intensas, incluyendo un efecto “uso-dependiente” muy evidente y con diferencias estadísticamente significativas en prácticamente la totalidad de los parámetros evaluados, en comparación con los efectos electrofisiológicos que se han obtenido en el modelo clínico del bloqueo anestésico BRILMA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cáncer de mama-SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) [Consultado junio 2019].
<https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjm1JvCe7iAhURz4UKHfA1AjlQFjAAegQIARAB&url=https%3A%2F%2Fseom.org%2Finfo-sobre-el-cancer%2Fcancer-de-mama&usg=AOvVaw2tK1GwStfIJUFSyCsrnz2k>
2. Campos M, Azevedo J, Mendes L, Rebelo H. Bloqueo de nervios pectorales como técnica anestésica única para cirugía mamaria con biopsia de ganglio centinela. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2018;65(9):534-536.
3. Blanco R, Parras T, McDonnell JG, Prats-Galino A. Serratus plane block: a novel ultrasound-guided thoracic wall nerve block. *Anaesthesia.* 2013; 68: 1107-1113.
4. Diéguez P, Casas P, López S, Fajardo M. Bloqueos guiados por ultrasonidos para cirugía mamaria. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2016;63(3):159-67.
5. Pérez Herrero MA, López Álvarez S, Fuentes AF, Lorefice FM, Bartolomé CB, González de Zárate J. Calidad de la recuperación posquirúrgica tras cirugía de mama. Anestesia general combinada con bloqueo paravertebral versus bloqueo del espacio serrato-intercostal. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2016;63(10):564-571.
6. Garg R, Bhan S, Vig S. Newer regional analgesia interventions (fascial plane blocks) for breast surgeries: review of literature. *Indian J Anaesth.* 2018;62(4):254-262.
7. Sanllorente-Sebastián R, de Vicente-Lorenzo JM, Mediavilla-Herrera FJ, Gutiérrez-García S, Alario-Poza IS, Bustinza-Beaskoetxea Z. Caso clínico: Bloqueo serrato intercostal/BRILMA y sedación en mastectomía y paciente de riesgo. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2019;66(1):46-48.
8. González García J, González Bada A, López Ramos JM, Echevarria Correas MA, Muñecas Herreras MBG, Aguilera Celorrio L. Estudio prospectivo, aleatorizado comparativo entre el bloqueo guiado por ultrasonidos de las ramas cutáneas laterales de los nervios intercostales

- frente a analgesia convencional en cirugía no reconstructiva de mama. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2019;66(3):137-143.
9. Woodworth GE, Ivie RMJ, Nelson SM, Walker CM, Maniker RB. Perioperative breast analgesia. A quality review of anatomy and regional techniques. *Reg Anesth Pain Med.* 2017;42(5):609-631.
 10. Ash SA, Buggy DJ. Does regional anaesthesia and analgesia or opioid analgesia influence recurrence after primary cancer surgery? An update of available evidence. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2013;27(4):441-56.
 11. Dubowitz JA, Sloan EK, Riedel BJ. Implicating anaesthesia and the perioperative period in cancer recurrence and metastasis. *Clin Exp Metastasis.* 2018;35(4):347-358.
 12. Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology.* 2006;105(4):660-4.
 13. Buckley A, McQuaid S, Johnson P, Buggy DJ. Effect of anaesthetic technique on the natural killer cell anti-tumour activity of serum from women undergoing breast cancer surgery: a pilot study. *Br J Anaesth.* 2014;113 Suppl 1:i56-62.
 14. Andreae MH, Andreae DA. Regional anaesthesia to prevent chronic pain after surgery: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2013 Nov;111(5):711-20.
 15. Vía Clínica de Recuperación Intensificada en Cirugía Abdominal (RICA). Ministerio de Sanidad. Guía Salud (OPBE) [Consultado 30 Jul 2019]. <http://portal.guiasalud.es/contenidos/iframes/documentos/opbe/2015-07/ViaClinica-RICA.pdf>.
 16. Temple-Oberle C, Shea-Budgell MA, Tan M, Semple JL, Schrag C, Barreto M, Blondeel P, Hamming J, Dayan J, Ljungqvist O; ERAS Society. Consensus Review of Optimal Perioperative Care in Breast Reconstruction: Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Society Recommendations. *Plast Reconstr Surg.* 2017;139(5):1056e-1071e.

17. Arsalani-Zadeh R, ElFadl D, Yassin N, MacFie J. Evidence-based review of enhancing postoperative recovery after breast surgery. *Br J Surg.* 2011;98(2):181-96.
18. Fajardo Pérez M, López Álvarez S, Diéguez García P, Alfaro de la Torre P, García Miguel FJ. A new ultrasound-guided cutaneous intercostal branches nerves blocked for analgesia after no reconstructive breast surgery. *Cir May Amb.* 2013; 18:4-7.
19. Varela O, Melone A, López-Menchaca R, Sevilla R, Callejo D, López Álvarez S, Román Fernández A, García S, mantilla I, Zaballos M. Estudio radiológico para evaluar la difusión de dos volúmenes (10 vs 20 ml) de contraste radiopaco en el bloqueo de las ramas cutáneas de los nervios intercostales en la línea medio axilar (BRILMA) en un modelo experimental porcino. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2018;65(8):441-446.
20. Elsharkawy H, Pawa A, Mariano ER. Interfascial plane blocks. Back to basis. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(4):341-346.
21. Blanco R. The 'pecs block': a novel technique for providing analgesia after breast surgery. *Anaesthesia.* 2011;66(9):847-8.
22. Schuitemaker JB, Sala-Blanch X, Sánchez Cohen AP, López-Pantaleón LA, Mayoral JT, Cubero M. Eficacia analgésica del bloqueo pectoral modificado más bloqueo del plano del serrato en mamoplastia subpectoral: ensayo clínico, controlado, aleatorizado, triple ciego. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2019;66(2):62-71.
23. Chakraborty A, Khemka R, Datta T. Ultrasound-guided truncal blocks: a new frontier in regional anesthesia. *Indian J Anaesth.* 2016;60(10):703-711.
24. Alfaro de la Torre P, Diéguez García P, López Álvarez S, García Miguel FJ, Fajardo Pérez M. A novel ultrasound-guided block: A promising alternative for breast analgesia. *Anesthetic Surgery Journal.* 2014; 34: 198-200.

25. Blanco R, Fajardo M, Parras Maldonado T: Ultrasound description of Pecs II (modified Pecs I): A novel approach to breast surgery. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2012; 59:470–5
26. Kulhari S, Bharti N, Bala I, Arora S, Singh G. Efficacy of pectoral nerve block for postoperative analgesia after radical mastectomy: an randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2017; 117 (3): 382-6.
27. Fajardo Pérez M, García Miguel FJ, López Álvarez S, Diéguez García P, Alfaro de la Torre P. Bloqueo de las ramas cutáneas laterales y anteriores de los nervios intercostales para analgesia de mama. *Cir May Amb.* 2012;17(3):95-104.
28. Daga V, Narayanan MK, Dedhia JD, Gaur P, Crick H, Gaur A. Cadaveric feasibility study on the use of ultrasound contrast to assess spread of injectate in the serratus anterior muscle plane. *Saudi J Anaesth*;10(2):198-201.
29. Tigue SQ, Karmakar MK. Serratus plane block: do we need to learn another technique for thoracic wall blockade? *Anaesthesia.* 2013;68(11):1103-6.
30. Meyes J, Davison E, Panahi P, Patten D, Eljelani F, Womack J, Varma M. An anatomical evaluation of the serratus anterior plane block. *Anaesthesia.* 2016;71(9):1064-9.
31. Piracha MM, Thorp ST, Puttanniah V, Gulati A. A tale of two planes. Deep versus superficial serratus plane block for postmastectomy pain syndrome. *Reg Anesth Pain Med.* 2017;42(2):259-262.
32. Forero M, Adhikary SD, Lopez H, Tsui C, Chin KJ. The Erector Spinae Plane Block: A Novel Analgesic Technique in Thoracic Neuropathic Pain. *Reg Anesth Pain Med.* 2016;41(5):621-7.
33. Veiga M, Costa D, Brazzo I. Bloqueo en el plano del músculo erector de la columna para mastectomía radical: ¿Una nueva indicación? *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2016; 65(2):112-115.

34. Fernández Martín MT, López Álvarez S. Bloqueos BRILMA y PEC: opciones más sencillas y adecuadas en cirugía radical de mama. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2018;65(8):478–479.
35. Elsharkawy H, Saifullah T, Kolli S, Drake R. Rhomboid intercostal block. *Anaesthesia.* 2016;71(7):856-7.
36. Fernández Martín MT, López Álvarez, Pérez Herrero MA. Bloqueo interfascial serrato-intercostal como estrategia ahorradora de opioides en cirugía supraumbilical abierta. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2018;65(8):456-460.
37. Elsharkawy H, Maniker R, Bolash R, Kalasbail P, Drake RL, Elkassabany N. Rhomboid intercostal and subserratus plane block: a cadaveric and clinical evaluation. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(7):745-751.
38. Alfaro P, Wayne Jones Jr, López Álvarez S, Diéguez García P, García de Miguel FJ, Monzon Rubio EM, Carol Boeris F, Kabiri Sacramento M, Duany O, Fajardo Pérez M, Quintana Gordon B. Axillary local anesthetic spread after the thoracic interfascial ultrasound block - a cadaveric and radiological evaluation. *Rev Bras Anesthesiol.* 2017;67(6):555-564.
39. Fernández Martín MT, López Álvarez, Mozo Herrera G, Platero Burgos JJ. Bloqueo fascial ecoguiado de las ramas cutáneas de los nervios intercostales: una buena alternativa analgésica para la cirugía abierta de vesícula biliar. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2015;62(10):580-4.
40. Scholz A. Mechanisms of (local) anaesthetics on voltage-gated sodium and other ion channels. *Br J Anaesth.* 2002; 89: 52-61.
41. Heavner JE. Local anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2007;20(4):336-42.
42. Miller Ronald D (2004). *Miller's Anesthesia*, 8ª ed. California, EEUU: Elsevier by Saunders.
43. Rosenberg PH, Veering BT, Urmey WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med.* 2004;29(6):564-75.

44. Morgan G Edward (2007). *Clinical Anesthesiology*, 4^a ed. Mexico: El Manual Moderno.
45. Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology*. 1979;51:285-287.
46. Dillane D, Finucane BT. Local anesthetic systemic toxicity. *Can J Anaesth*. 2010;57(4):368-80.
47. Mörwald EE, Zubizarreta N, Cozowicz C, Poeran J, Memtsoudis SG. Incidence of local anesthetic systemic toxicity in orthopedic patients receiving preripheral nerve blocks. *Reg Anesth Pain Med*. 2017;42(4):442-445.
48. Wolfe JW, Butterworth JF. Local anesthetic systemic toxicity: update on mechanisms and treatment. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2011;24:561-566.
49. Clarkson CW, Hondeghem LM. Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology*. 1985;62:396-405.
50. Arlock P. Actions of three local anaesthetics: lidocaine, bupivacaine and ropivacaine on guinea pig papillary muscle sodium channels (V_{max}). *Pharmacol Toxicol*. 1988;63(2):96-104.
51. Butterworth JF 4th. Models and mechanisms of local anesthetic cardiac toxicity: a review. *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35(2):167-76.
52. Kuthiala G, Chaudhary G. Ropivacaine: a review of its pharmacology and clinical use. *Indian J Anaesth*. 2011;55(2):104-10.
53. Graf BM, Abraham I, Eberbach N, Kunst G, Stowe DF, Martin E. Differences in cardiotoxicity of bupivacaine and ropivacaine are the result of physicochemical and stereoselective properties. *Anesthesiology*. 2002;96(6):1427-34.
54. Knudsen K, Beckman Suurküla M, Blomberg S, Sjövall J, Edvardsson N. Central nervous and cardiovascular effects of iv. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth*. 1997;78(5):507-14.

- 55.Arthur GR, Feldman HS, Covino BG. Comparative pharmacokinetics of bupivacaine and ropivacaine, a new amide local anesthetic. *Anesth Analg.* 1988;67(11):1053-8.
- 56.Ishida T, Tanaka S, Sakamoto A, Hirabayashi T, Kawamata M. Plasma ropivacaine concentration after TAP block in a patient with cardiac and renal failure. *Local Reg Anesth.* 2018;11:57-60.
- 57.Sun N, Wang S, Ma P, Liu S, Shao A, Xiong L. Postoperative Analgesia by a Transversus Abdominis Plane Block Using Different Concentrations of Ropivacaine for Abdominal Surgery: A Meta-Analysis. *Clin J Pain.* 2017;33(9):853-863.
- 58.Ginosar Y, Haroutounian S, Kagan L, Naveh M, Aharon A, Davidson EM. Proliposomal Ropivacaine Oil: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data After Subcutaneous Administration in Volunteers. *Anesth Analg.* 2016;122(5):1673-80.
- 59.Jiang X, Huang W, Lin X. Ropivacaine induced cardiac arrest and paraplegia after epidural anesthesia. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78(11):1309-10.
- 60.Lascarrou JB, Thibaut F, Malinovsky JM. Cardiac arrest after axillary plexic anesthesia with ropivacaine in a chronic kidney failure dialysis patient. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2008;27(6):495-8.
- 61.Yoshida M, Matsuda H, Fukuda I, Furuya K. Sudden cardiac arrest during cesarean section due to epidural anesthesia using ropivacaine: a case report. *Arch Gynecol Obstet.* 2008;277(1):91-4.
- 62.Chazalon P, Tourtier JP, Villevielle T, Giraud D, Saïssy JM, Mion G, Benhamou D. Ropivacaine-induced Cardiac Arrest after Peripheral Nerve Block: Successful Resuscitation. *Anesthesiology.* 2003;99(6):1449-51.
63. Ruetsch YA, Fattinger KE, Borgeat A. Ropivacaine induced convulsions and several cardiac dysrhythmias after sciatic block. *Anesthesiology.* 1999;90(6):1784-6.

64. Satsumae T, Tanaka M, Saito S, Inomata S. Convulsions after ropivacaine 300 mg for brachial plexus block. *Br J Anaesth.* 2008; 101(6): 860-2.
65. Zink W, Graf BM. The toxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine and levobupivacaine. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008;21(5):645-50.
66. Groban L. Central nervous system and cardiac effects from long-acting amide local anesthetic toxicity in the intact animal model. *Reg Anesth Pain Med.* 2003;28(1):3-11.
67. Gitman M, Barrington MJ. Local Anesthetic Systemic Toxicity: A Review of Recent Case Reports and Registries. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(2):124-130.
68. Graf BM. The cardiotoxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine. *Curr Top Med Chem.* 2001;1(3):207-14.
69. Moller R, Covino BG. Cardiac electrophysiologic properties of bupivacaine and lidocaine compared with those of ropivacaine, a new amide local anesthetic. *Anesthesiology.* 1990;72(2):322-9.
70. Reiz S, Häggmark S, Johansson G, Nath S. Cardiotoxicity of ropivacaine-a new amide local anaesthetic agent. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1989;33(2):93-8.
71. Capogna G, Celleno D, Fusco P, Lyons G, Columb M: Relative potencies of bupivacaine and ropivacaine for analgesia in labour. *Br J Anaesth.* 1999;82:371–3.
72. Kopacz DJ, Emanuelsson BM, Thompson GE, Carpenter RL, Stephenson CA. Pharmacokinetics of ropivacaine and bupivacaine for bilateral intercostal blockade in healthy male volunteers. *Anesthesiology.* 1994;81(5):1139-48.
73. Karmakar MK, Ho AM, Law BK, Wong AS, Shafer SL and Gin T. Arterial and venous pharmacokinetics of ropivacaine with and without epinephrine after thoracic paravertebral block. *Anesthesiology.* 2005;103(4):704-11.

74. Chorro FJ, Such-Belenguer L, López-Merino V. [Animal models of cardiovascular disease]. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(1):69-84.
75. Suzuki Y, Yeung AC, Ikeno F (2011). The representative porcine model for human cardiovascular disease. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:195483.
76. White FC, Roth DM, Bloor CM. The pig as a model for myocardial ischemia and exercise. *Lab Anim Sci.* 1986;36(4):351-6.
77. Wingerd Bruce D (2006). *Pigs anatomy and dissection guide*. San Diego, EEUU: Bluedoor.
78. Mount LE and Ingram DL (1971). *The pig as a laboratory animal*. London: by Academic Press INC.
79. Rettig HC, Lerou JG, Gielen MJ, Boersma E, Burm AG. The pharmacokinetics of ropivacaine after four different techniques of brachial plexus blockade. *Anaesthesia.* 2007;62(10):1008-14.
80. Griffiths JD, Le NV, Grant S, Bjorksten A, Hebbard P, Royse C. Symptomatic local anaesthetic toxicity and plasma ropivacaine concentrations after transversus abdominis plane block for caesarean section. *Br J Anaesth.* 2013;110(6):996-1000.
81. Toju K, Shiraishi K, Hakozaiki T, Isosu T, Murakawa M. Plasma ropivacaine concentration following ultrasound-guided subcostal transversus abdominis plane block in adults. *J Anesth.* 2015;29(1):146-8.
82. Torup H, Mitchell AU, Breindahl T, Hansen EG, Rosenberg J, Møller AM. Potentially toxic concentrations in blood of total ropivacaine after bilateral transversus abdominis plane blocks; a pharmacokinetic study. *Eur J Anaesthesiol.* 2012;29(5):235-8.
83. Kitayama M, Wada M, Hashimoto H, Kudo T, Yakoshi C, Hirota K. Plasma ropivacaine concentrations after ultrasound-guided transversus abdominis plane block for open retropubic prostatectomy. *J Anesth.* 2014;28(4):576-9.
84. Bakker SMK, Fenten MGE, Touw DJ, Van den Bemt BJF, Heesterbeek PJC, Scheffer GJ and Stienstra R. Pharmacokinetics of 400 mg locally

- infiltrated ropivacaine after total knee arthroplasty without perioperative tourniquet use. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(7):699-704.
85. García Ramos S, Varela O, Melone A, Callejo D, Quintela O, Zaballos M. Is ropivacaine a non-cardiotoxic local anesthetic? Study of the frequency-dependent cardiotoxicity of ropivacaine in an experimental porcine model. *Eur J Anaesthesiol.* 2018; 35(S 56) 53.
 86. Zaballos M, Almendral J, Anadón MJ, González P, Navia J. Comparative effects of thiopental and propofol on atrial vulnerability: electrophysiological study in a porcine model including acute alcoholic intoxication. *Br J Anaesth.* 2004;93(3):414-21.
 87. Boschert K, Flecknell PA, Fosse RT, Framstad T, Ganter M, Sjøstrand U, Stevens J, Thurman J. Ketamine and its use in the pig. Recommendations of the Consensus meeting on Ketamine Anaesthesia in Pigs, Bergen 1994. Ketamine Consensus Working Group. *Lab Anim.* 1996;30(3):209-19. Review.
 88. Manohar M, Parks CM. Porcine systemic and regional organ blood flow during 1.0 and 1.5 minimum alveolar concentrations of sevoflurane anesthesia without and with 50% nitrous oxide. *J Pharmacol Exp Ther.* 1984; 231:640-8.
 89. Behnke H, Worthmann F, Cornelissen J, Kahl M, Wulf H. Plasma concentration of ropivacaine after intercostal blocks for video-assisted thoracic surgery. *Br J Anaesth.* 2002;89(2):251-3.
 90. Rafi An. Abdominal field block. A new approach near the lumbar triangle. *Anaesthesia.* 2001;56(10):1024-6.
 91. Hessian EC, Evans BE, Woods JA, Taylor DJ, Kinkel E, Bjorksten AR. Plasma ropivacaine concentrations during bilateral transversus abdominis plane infusions. *Br J Anaesth.* 2013;111(3):488-95.
 92. Thomas JM, Schug SA: Recent advances in the pharmacokinetics of local anaesthetics: Long-acting amide enantiomers and continuous infusions. *Clin Pharmacokinet.* 1999; 36:67–83
 93. Crawford JM, Loadsman JA, Yang KX, Kam PC. Adding low concentrations of clonidine to ropivacaine for transversus abdominis

- plane blocks does not reduce plasma ropivacaine levels, suggesting a lack of vasoconstrictor effect. *Anaesth Intensive Care*. 2019;47(2):134-140.
- 94.Scott DB, Lee A, Fagan D, Bowler GM, Bloomfield P, Lundh R. Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine. *Anesth Analg*. 1989;69(5):563-9.
 - 95.Stewart J, Kellett N, Castro D. The central nervous system and cardiovascular effects of levobupivacaine and ropivacaine in healthy volunteers. *Anesth Analg*. 2003;97(2):412-6.
 - 96.Borgeat A, Ekatodramis G, Blumenthal S. Interscalene brachial plexus anesthesia with ropivacaine 5 mg/mL and bupivacaine 5 mg/mL: effects on electrocardiogram. *Reg Anesth Pain Med*. 2004;29(6):557-63.
 - 97.Friederich P, Solth A, Schillemeit S, Isbrandt D. Local anaesthetic sensitivities of cloned HERG channels from human heart: comparison with HERG/MiRP1 and HERG/MiRP1 T8A. *Br J Anaesth*. 2004;92(1):93-101.
 - 98.Yoshida M, Matsuda H, Fukuda I, Furuya K. Sudden cardiac arrest during cesarean section due to epidural anaesthesia using ropivacaine: a case report. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;277(1):91-4.
 - 99.Ruetsch YA, Fattinger KE, Borgeat A. Ropivacaine-induced convulsions and severe cardiac dysrhythmia after sciatic block. *Anesthesiology*. 1999;90(6):1784-6.
 100. Klein SM, Pierce T, Rubin Y, Nielsen KC, Steele SM. Successful resuscitation after ropivacaine-induced ventricular fibrillation. *Anesth Analg*. 2003;97(3):901-3.
 101. Gielen M, Slappendel R, Jack N. Successful defibrillation immediately after the intravascular injection of ropivacaine. *Can J Anaesth*. 2005;52(5):490-2.
 102. Güven O, Sazak H, Alagöz A, Savkılioğlu E, Demirbaş CS, Yıldız A, Karabulut E.The Effects of Local Anaesthetics on QT Parameters during

- Thoracic Epidural Anaesthesia Combined with General Anaesthesia: Ropivacaine versus Bupivacaine. *Balkan Med J.* 2013;30(4):410-4.
103. Staikou C, Stamelos M, Stavroulakis E. Impact of anaesthetic drugs and adjuvants on ECG markers of torsadogenicity. *Br J Anaesth.* 2014;112(2):217-30.
104. Aya AG, de la Coussaye JE, Robert E, Ripart J, Cuvillon P, Mazoit JX, Jeannes P, Fabbro-Péray P, Eledjam JJ. Comparison of the effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on ventricular conduction, refractoriness, and wavelength: an epicardial mapping study. *Anesthesiology.* 2002;96(3):641-50.
105. Lefrant JY, de La Coussaye JE, Ripart J, Muller L, Lalourcey L, Peray PA, Mazoit X, Sassine A, Eledjam JJ. The comparative electrophysiologic and hemodynamic effects of a large dose of ropivacaine and bupivacaine in anesthetized and ventilated piglets. *Anesth Analg.* 2001;93(6):1598-605.
106. Pitkanen M, Feldman HS, Arthur GR, Covino BG. Chronotropic and inotropic effects of ropivacaine, bupivacaine, and lidocaine in the spontaneously beating and electrically paced isolated, perfused rabbit heart. *Reg Anesth.* 1992;17(4):183-92.
107. Martín-Cancho MF, Carrasco-Jiménez MS, Lima JR, Ezquerra LJ, Crisóstomo V, Usón-Gargallo J. Assessment of the relationship of bispectral index values, hemodynamic changes, and recovery times associated with sevoflurane or propofol anesthesia in pigs. *Am J Vet Res.* 2004;65(4):409-16.
108. Zaballos M, Del Blanco B, Sevilla R, De Diego C, Anadon MJ, Jimeno C, Almendral J. Differential effects of sevoflurane and propofol on swine cardiac conduction system. *Vet Anaesth Analg.* 2019 May;46(3):344-351.

ANEXOS

ANEXO 1. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS

EVALUACIÓN DE LOS NIVELES PLASMATICOS DE ROPIVACAÍNA TRAS EL BLOQUEO BRILMA Y DE LA TOXICIDAD CARDIOVASCULAR. ESTUDIO EN UN MODELO EXPERIMENTAL PORCINO. CRD

DATOS GENERALES

FECHA: PESO: CERDO N°:

HORA PREMEDICACIÓN: KETAMINA DOSIS TOTAL:

HORA INDUCCIÓN: TIOPENTAL|DOSIS INDUCCIÓN:

HORA INICIO DEL MANTENIMIENTO SEVOFLUORANO:

FIN CANALIZACIÓN VÍAS Y COLOCACIÓN CATÉTER:

HORA INICIO DE PROTOCOLO USE-DEPENDENCE 400, 500 Y 600 BASAL:

BLOQUEO BRILMA: ROPIVACAÍNA (3 mg/kg) 15 ML EN CADA LADO

HORA INICIO DEL BLOQUEO HORA FIN DEL BLOQUEO

INCIDENCIAS

ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO: Cerdo n°:

Fecha:

Hora inicio bloqueo BRILMA:

Hora de fin del bloqueo BRILMA:

Parámetro	Basal	Se iniciará la medición al final del bloqueo bilateral								
		1 min	2 min	3 min	4 min	5 min	10min	15min	20 min	25min
C. SINUSAL										
FC										
INTER. PR										
INTER. QRS										
QRS ESTIM 400		no	no	no	no					
QRS ESTIM 500										
QRS ESTIM 600										
INTER. QT										
INTER. QTc										
INTER. AH										
INTER. HV										
INTER. AV										
Umbral		no	no	no	no					

ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO: Cerdo n°:

Fecha:

Hora inicio bloqueo BRILMA:

Hora de fin del bloqueo BRILMA:

Parámetro	Basal									
		30 min	35 min	40 min	50min	60 min	90min	120min	150min	180min
C. SINUSAL										
FC										
INTER. PR										
INTER. QRS										
QRS ESTIM 400										
QRS ESTIM 500										
QRS ESTIM 600										
INTER. QT										
INTER. QTc										
INTER. AH										
INTER. HV										
INTER. HV										
Umbral			no							

HEMODINÁMICA

HORA	FC-	TAS	TAD	TAM	ICard	LVdP/dt _{max}	IRVS	PVC	OTR.
BASAL, hora									
PRE- BRILMA									
5 MIN- BRILMA									
10 MIN- BRILMA									
15 MIN- BRILMA									
30 MIN-BRILMA									
40 MIN-BRILMA									
50 MIN-BRILMA									
60 MIN-BRILMA									
90 MIN-BRILMA									
120 MIN- BRILMA									
150 MIN- BRILMA									
180 MIN- BRILMA									

HOJA DE RUTA. Realizado por Nombre:

Para evitar olvidos todos los días se revisará que tenemos todos los datos que necesitamos anotados y la persona que lo revisa lo firmará.

Ítem	Si/no: (en caso de no explicar porqué) Incidencias
Fecha	
Talla	
Peso	
FiO2: 1	
Sevoflurano 2,6 (1 CAM, en cerdo)	
Arterias femorales (picco y polígrafo)	
Venas femorales (una vena contralateral a la Art del Picco)	
Cero arterias	
Introducir datos animal en monitor Picco	
Chequear hora Picco = hora polígrafo	
Pendrive para grabar	
Poner a grabar datos en Picco	
Hacer gasto cardiaco basal (comprobar que el catéter registra la temperatura del animal)	
En Picco anotar hora del bloqueo BRILMA (evento)	
Registrar en hemodinámica parámetros derivados del Picco (IC, IRVS, LVdP/dt _{max})	
Anotar hora en que los catéteres intracavitarios están OK	
Antes de empezar gases con parámetros normalizados	
Antes de empezar: gasto cardiaco realizado	
Anotar en polígrafo todos los eventos: umbral basal y otros U, hora de Ropi, de ATD....	
Chequear regularmente que las ondas arteriales están correctas	
Analíticas de gases a lo largo del estudio mínimo 3 (cada 10-15 minutos...)	
Analíticas de Ropivacaína (fecha en eppendoff)	
Hacer gasto cardiaco tras el bloqueo BRILMA (30 min)	
Grabación en el Polígrafo	
Centrifugar, pipetear plasma y pasarlo al	

ANEXO 2. PUBLICACIÓN RELACIONADA CON LA TESIS DOCTORAL

Rev Esp Anestesiol Reanim. 2018;65(8):441-446



Revista Española de Anestesiología y Reanimación

www.elsevier.es/revsar



ORIGINAL

Estudio radiológico para evaluar la difusión de dos volúmenes (10 vs. 20 ml) de contraste radiopaco en el bloqueo de las ramas cutáneas de los nervios intercostales en la línea medio axilar (BRILMA) en un modelo experimental porcino



O. Varela^{a,*}, A. Melone^a, R. López-Menchaca^a, R. Sevilla^a, D. Callejo^a,
S. López-Álvarez^b, A. Román Fernández^c, S. García^a, I. Mantilla^a y M. Zaballos^{a,d}

^a Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), A Coruña, España

^c Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, Complejo Hospitalario Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo, España

^d Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

Recibido el 4 de diciembre de 2017; aceptado el 6 de mayo de 2018

Disponible en Internet el 7 de junio de 2018

PALABRAS CLAVE

Bloqueos
interfascales
torácicos;
Bloqueo de las ramas
cutáneas de los
nervios intercostales
en la línea medio
axilar;

Resumen

Objetivo: Los bloqueos interfasciales de la pared torácica se están desarrollando como alternativa a los bloqueos centrales en la cirugía de mama. Sin embargo, existen escasos estudios que hayan evaluado la extensión anatómica del anestésico local. Nuestro objetivo fue analizar, mediante fluoroscopia, la difusión de dos volúmenes (10 vs. 20 ml) de contraste radiopaco (iopamidol) en el bloqueo del plano serrato-intercostal (BRILMA) en un modelo experimental porcino.

Materiales y métodos: Se seleccionaron 10 cerdos de la raza Large-White a los que se realizó un bloqueo BRILMA ecoguiado bilateral, administrando 10 y 20 ml de iopamidol en hemitórax izquierdo y derecho, respectivamente. La difusión del contraste se analizó por fluoroscopia. Se utilizó el test de correlación de Spearman para evaluar la relación entre el volumen administrado y la difusión radiológica. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: olallava@hotmail.com (O. Varela).

<https://doi.org/10.1016/j.rear.2018.05.001>

0034-9356/© 2018 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Dispersión del
anestésico local;
Bloqueos de mama;
Anestesia regional

Resultados: Se realizaron 20 bloqueos, pudiéndose analizar 18. La administración de 10 ml de contraste se asoció con una difusión media de $2,28 \pm 0,31$ espacios (IC 95%: 2,01-2,54), mientras que la administración de 20 ml mostró una difusión de $3 \pm 0,25$ espacios (IC 95%: 2,81-3,18). Hubo una correlación significativa entre el volumen inyectado y la difusión del contraste (coeficiente de correlación de Spearman de 0,81; $p=0,0001$).

Conclusión: Nuestros resultados demuestran una difusión dependiente del volumen en el bloque BRILMA, aunque sin guardar una relación 1:1. Duplicar el volumen ha incrementado en un 31% los segmentos bloqueados. Estos hallazgos, si se corroboran en la práctica clínica, permitirían un ajuste más preciso en el volumen de anestésico administrado.

© 2018 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Interfascial blocks of
the thoracic wall;
Block of cutaneous
branches of
intercostal nerves in
medial axillary line;
Extension of the local
anaesthetic;
Blocks in breast
surgery;
Regional anaesthesia

Radiological study to evaluate the spreading of two volumes (10 vs. 20 ml) of radiological contrast in the block of cutaneous branches of intercostal nerves in medial axillary line (BRILMA) in a porcine experimental model

Abstract

Objective: Interfascial blocks of the thoracic wall are being developed as an alternative to central blocks in breast surgery. However, there are few studies that have evaluated the anatomical extension of the local anaesthetic. The objective of this study was to analyse, using fluoroscopy, the spreading of two volumes (10 vs. 20 ml) of radiological contrast in the serratus-intercostal plane block in an experimental pig model.

Material and methods: Ten Large-White breed pigs were selected to have a bilateral ultrasound serratus-intercostal plane block performed, with the administering of 10 ml and 20 ml of iopamidol in the right and left hemithorax, respectively. The spreading of contrast was analysed by fluoroscopy. The Spearman test correlation was used to evaluate the relationship between the administered volume and radiological spreading. A value of $P < .05$ was considered significant.

Results: Twenty anaesthetic blocks were performed, being able to analyse 18 of them. The administration of 10 ml of contrast was associated with a mean spreading of $2,28 \pm 0,31$ (95% CI: 2,01-2,54) intercostal spaces, while the administration of 20 ml showed a spreading of $3 \pm 0,25$ (95% CI: 2,81-3,18) intercostal spaces. There was a significant correlation between the injected volume and the spreading of the contrast (Spearman correlation coefficient of 0,81; $P = .0001$).

Conclusion: The results showed a spreading of volume subject to the serratus-intercostal plane block, although not maintaining a 1:1 ratio. Doubling the volume increased the blocked segments by 31%. These findings, if corroborated in the clinical practice, would allow a more precise adjustment in the anaesthetic volume administered.

© 2018 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La introducción de la ultrasonografía como herramienta de trabajo de los anestesiólogos, junto con el interés en buscar técnicas anestésico-analgésicas que permitan una rápida recuperación y una óptima analgesia para la cirugía de la mama, han facilitado el desarrollo de nuevos bloqueos interfasciales de la pared torácica¹. Este interés se ha traducido en la descripción de los bloqueos interpectores²⁻⁴ (Pec I y Pec II), el bloqueo del plano serrato-intercostal (BRILMA)⁵⁻¹⁰, el bloqueo de las ramas cutáneas anteriores de los nervios intercostales (BRCA), el bloqueo del plano del serrato¹¹, el bloqueo del erector de la espina (ESP)¹² y el bloqueo romboidal-intercostal¹³.

Estos bloqueos se caracterizan por una corta curva de aprendizaje, mostrando seguridad y eficacia cuando se

seleccionan correctamente para la cirugía que se vaya a realizar. A pesar del número limitado de estudios, se consideran como una estrategia analgésica eficaz para procedimientos sobre la mama¹⁴, la axila, la pared torácica anterior y costillas e, incluso, la pared abdominal superior¹⁵. La analgesia que se obtiene con estos bloqueos es duradera (de 750 a 840 min)⁷. Por todas estas cualidades se están convirtiendo en una alternativa a los bloqueos centrales (epidural, paravertebral^{16,17}).

Sin embargo, en los bloqueos previamente mencionados, desconocemos cuál es la extensión real del anestésico local en los diferentes espacios interfasciales. En relación con el bloqueo BRILMA, estudios previos han evaluado su eficacia analgésica y la técnica de realización, no obstante, la información referente a la extensión anatómica del anestésico tras su inyección es muy limitada.

El objetivo del presente estudio fue comparar la distribución de dos volúmenes (10 y 20 ml) de contraste radiopaco tras realizar un bloqueo de las ramas cutáneas laterales de los nervios intercostales en la línea medio axilar (BRILMA) bilateral, en un modelo porcino vivo.

Material y métodos

El estudio de investigación fue aprobado por el comité de ética animal del Hospital Universitario Gregorio Marañón (referencia PROEX 260/16) y se siguieron todas las recomendaciones comunitarias y nacionales vigentes para el cuidado de animales de experimentación.

El estudio se realizó en 10 cerdos de la raza Large White. Todos los animales fueron premedicados con ketamina (Ketolar, PFIZER GEP S.L.) en dosis de 20 mg/kg. La inducción anestésica se llevó a cabo con tiopental sódico (Tiobarbital Braun, B. Braun medical SA), en dosis de 5 mg/kg a través de una vena periférica del pabellón auricular. Posteriormente, se realizó la intubación orotraqueal del animal con la ayuda de un laringoscopio de pala recta sin la utilización de relajantes musculares. Los animales fueron sometidos a ventilación mecánica con oxígeno al 100% y el volumen minuto se ajustó para mantener una presión parcial arterial de CO₂ espirado de alrededor de 35-40 mmHg (Heinen & Löwenstein Máquina Anestesia Leon, Direx SL, Alemania). Durante el procedimiento se infundió una solución de suero salino al 0,9%, en dosis de 2-5 ml/kg/h como fluidoterapia basal. El mantenimiento anestésico fue realizado con sevoflurano al 2,6%, que representa 1 CAM para el modelo animal utilizado¹⁰. Se monitorizó la saturación periférica de oxígeno (SpO₂), el CO₂ espirado y se registró el electrocardiograma (LABSYSTEM, polígrafo LABSYSTEM PRO 40 canales [BARD[®] LS8900 Workstation]). Se monitorizó la presión arterial de forma invasiva mediante canalización ecoguiada de la arteria femoral (Vivid SS-GE Healthcare, Wauwatosa, EE. UU.) para registro hemodinámico y realización de gasometrías arteriales.

Tras la instrumentalización y monitorización del animal, y en posición de decúbito supino, se realizó el bloqueo BRILMA bilateral ecoguiado, utilizándose para ello una sonda lineal (6-12 MHz). La punción se realizó a una distancia de 1 cm de la sonda, en plano, con aguja ecogénica (22 G-50 mm Stimuplex B. Braun[®]) a la altura de la primera mamila del animal, en la línea axilar media y con una dirección caudo-cranial, visualizándose en todo momento: la pleura, las costillas 4.^a y 5.^a, los músculos intercostales, el músculo serrato anterior y el tejido celular subcutáneo (fig. 1).

Para evaluar la difusión del contraste radiopaco iopamidol (iopamiro 370 mg/ml, Bracco Imaging S.P.A.) en el espacio interfascial entre el músculo serrato anterior y el músculo intercostal externo, se administraron dos volúmenes diferentes en cada hemitórax: 10 ml de contraste en el hemitórax izquierdo del animal y 20 ml en el lado derecho. El bloqueo fue realizado siempre por el mismo operador; la velocidad de inyección del contraste fue constante de 1 ml/s, llevada a cabo por otro investigador que cronometró el tiempo de inyección. Se evaluó la difusión del contraste con visión fluoroscópica, que se grabó para su análisis posterior. El análisis de la difusión del contraste fue evaluado por 3 investigadores de forma independiente. Se consideró

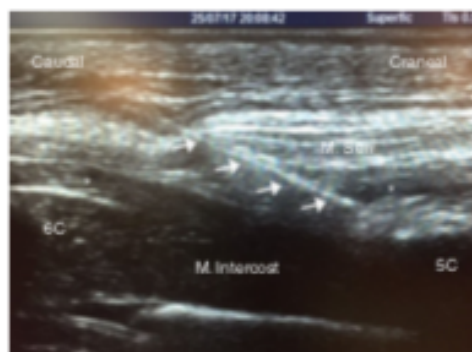


Figura 1 Imagen ecográfica de la pared lateral del tórax del cerdo.

5C y 6C: costillas 5.^a y 6.^a; M. Intercost: músculos intercostales externos; M. Serr: músculo serrato anterior.

*: contraste radiopaco depositado entre la fascia del músculo serrato anterior y la fascia del músculo intercostal externo. Las flechas señalan el trayecto de la aguja.

difusión de un espacio intercostal la presencia de contraste radiopaco entre el borde inferior de la costilla superior y el borde superior de la costilla inferior.

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS versión 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE. UU.). Los resultados se expresan como media y desviación estándar. Se utilizó el test de correlación de Spearman para evaluar la relación volumen/difusión radiológica. Para la significación estadística se consideró un valor de $p < 0,05$.

Cálculo del tamaño muestral

Aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste bilateral, se precisaban 7 bloques en cada hemitórax para detectar una diferencia igual o superior a 0,7 espacios entre ambos hemitórax. Para compensar pérdidas de seguimiento, se incrementó a 10 bloques en cada hemitórax.

Resultados

Se realizaron 20 bloques, 10 en cada hemitórax. Hubo 2 animales en los que tras la administración de 10 ml no fue posible grabar adecuadamente la distribución del contraste por inadecuada calidad de la imagen, siendo excluidos del análisis estadístico.

Durante la realización del estudio todos los animales mantuvieron estabilidad hemodinámica sin alteraciones ventilatorias y la inyección del contraste no produjo ningún cambio que merezca ser reseñado.

En los 18 casos incluidos y evaluados correctamente, como muestra la figura 2, se observó que la administración de 10 ml se asoció con una difusión media de $2,28 \pm 0,31$ (IC 95%: 2,01-2,54) espacios intercostales y el volumen de 20 ml, con una difusión de $3 \pm 0,25$ (IC 95%: 2,81-3,18) espacios intercostales. Hubo una correlación estadísticamente

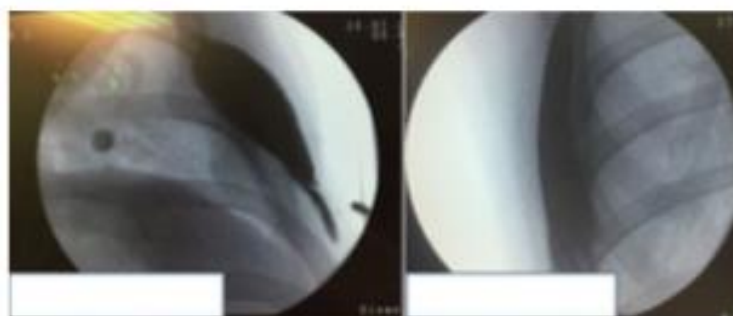


Figura 2 Imagen radiológica de la administración de 10 ml de contraste yodado (hemitórax izquierdo) y de 20 ml (hemitórax derecho). En la imagen del hemitórax izquierdo puede apreciarse una extensión del contraste de 2 espacios intercostales. En la imagen del hemitórax derecho se observa una extensión del contraste de 3 espacios.

significativa entre el volumen inyectado y la difusión del contraste (coeficiente de correlación de Spearman de 0,81; $p = 0,0001$).

Discusión

El principal hallazgo del presente estudio ha sido que la extensión del contraste radiológico en la realización del bloqueo BRILMA en el modelo porcino desarrollado ha sido proporcional al volumen inyectado, pero sin guardar una relación 1:1, es decir, duplicar el volumen ha supuesto un incremento del 31% de los segmentos bloqueados (fig. 3).

Hasta la fecha, el grado de extensión de los bloqueos interfasciales de la pared torácica en relación con el volumen administrado es un aspecto escasamente evaluado. Estudios previos han analizado, tanto en modelos en voluntarios sanos como en estudios en cadáveres, la extensión del bloqueo interfascial, pero con objetivos diferentes.

Blanco et al.¹⁰ compararon la distribución anatómica, mediante estudio con resonancia magnética nuclear, del bloqueo en el plano del serrato superficial versus el bloqueo profundo, inyectando 0,4 ml/kg de levobupivacaína al 0,125% + 0,1 ml/kg de gadolinio en 4 voluntarios sanos. Los autores mostraron que el bloqueo superficial se seguía de una distribución más posterior. Así mismo, la distribución del área de parestesias en el bloqueo superficial fue desde T2, en los 4 pacientes y en todos los planos, hasta una media de T8-9, aunque hubo variación en cuanto a las parestesias observadas en los planos anterior, lateral y posterior. En el bloqueo profundo la distribución también se extendió desde T2 en todos los pacientes y en todos los planos, aunque la distribución caudal fue menor, en especial cuando se evaluaron las parestesias en el plano anterior, donde llegó hasta T5-T6. Cabe destacar que, considerando el peso de sus pacientes, el volumen que se administró fue desde 19 ml hasta 29 ml. Teniendo presente las diferencias del modelo de estudio —humanos en el descrito por Blanco et al., frente al modelo porcino utilizado en nuestra investigación— podemos justificar que las discrepancias entre ambos estudios en la extensión del bloqueo pueden deberse, entre otras razones, al diferente volumen inyectado. Así mismo, los objetivos planteados fueron diferentes,

ya que nosotros queríamos evaluar la diferencia de la distribución de dos volúmenes, y Blanco et al. analizaron la difusión metamérica de dos bloques del plano serrato, con el mismo volumen de anestésico local.

Daga et al.¹¹ evaluaron la difusión de 20 ml de suero salino fisiológico, 8 ml de agua y 2 ml de aire en 7 cadáveres a los que se les realizó un bloqueo en el plano del serrato anterior. Los autores constataron mediante evaluación ecográfica una distribución cefálica inferior a la del estudio de Blanco et al., siendo hasta el segmento T3 y T4. Los autores proponen que las diferencias en la extensión pueden deberse a que la evaluación del bloqueo por la clínica presentada por el paciente con dermatomas bloqueados puede ser superior a la evaluación de la extensión del bloqueo por ecografía. Otras consideraciones que pueden justificar las diferencias con nuestros hallazgos se refieren al diferente volumen inyectado, a ser un modelo en cadáver versus un estudio in vivo, a la técnica de inyección, a la velocidad de administración y a la aguja empleada, entre otras. En nuestro estudio, en comparación con el de Daga et al., hemos utilizado un volumen inferior en ambos bloques, manteniendo constantes otros factores como el tipo de aguja, la velocidad de inyección y la técnica de realización. La difusión también ha sido menor, lo que concuerda con el menor volumen administrado. Otras consideraciones como la composición del líquido administrado (suero salino vs. contraste yodado hidrosoluble) podrían haber influido en las diferencias observadas.

Mayes et al.²⁰ compararon la difusión de 20 ml de azul de metileno (para evaluar la difusión superior) y 20 ml de látex en el hemitórax contralateral (para evaluar la difusión inferior), respectivamente, tras realizar un bloqueo del plano del serrato anterior en 6 cadáveres embalsamados. Observaron que en todos los casos las ramas cutáneas laterales de los nervios intercostales contenían colorante, pero solo encontraron azul de metileno en los nervios intercostales en 3 ocasiones. Sin embargo, los autores no describieron la extensión anatómica en sentido craneo-caudal, por lo tanto, no podemos comparar sus resultados con los nuestros.

Alfaro de la Torre et al.²¹ evaluaron en 34 pacientes la extensión anatómica de 20 ml de anestésico local tras realizar un bloqueo del plano serrato-intercostal con abordaje

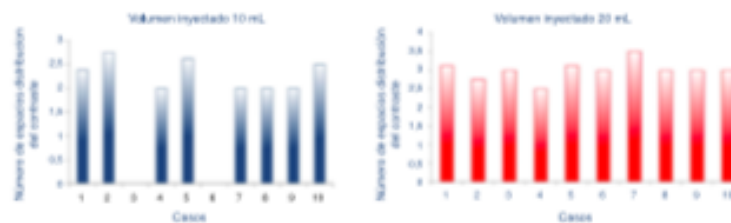


Figura 3 Número de espacios de distribución de contraste con relación al volumen de inyectado en cada hemitórax.

anterior, observando una extensión metamérica desde T1 a T3. En 5 de estas pacientes realizaron una resonancia magnética, donde vieron captación axilar en todas ellas. En este mismo estudio, analizaron la propagación axilar de 20 ml de azul de metileno tras la realización de un bloqueo serrato intercostal con abordaje anterior en 9 cadáveres embalsamados. Realizaron disección anatómica y observaron, en todos ellos, la presencia de azul de metileno a nivel axilar. Si bien el abordaje fue diferente al de nuestro estudio, así como las diferencias en el modelo de experimentación, la difusión metamérica de 20 ml de anestésico local de 3 espacios se correspondería con nuestros hallazgos.

En la práctica clínica, los bloqueos interfasciales se asocian a la administración de importantes volúmenes de anestésico local con el objetivo de conseguir un «gran bolus» de fármaco en un plano donde existe relativamente escasa vascularización. Los estudios clínicos en los bloqueos interfasciales torácicos utilizan en general un volumen de anestésico local que varía entre 15-30 ml^(1,18-2). Cuando consideramos una determinada técnica anestésica que implica la administración de anestésicos locales, lo que pretendemos es conseguir una analgesia eficaz para el procedimiento que se va a realizar, pero también limitar la toxicidad relacionada con la administración de una dosis excesiva de anestésico local. En este sentido, estudios como el que hemos realizado contribuyen a mejorar el conocimiento de estos bloqueos relativamente novedosos, permitiendo ampliar lagunas existentes relacionadas con los bloqueos interfasciales torácicos.

Limitaciones

A pesar de que la anatomía de la pared torácica del cerdo es muy similar a la humana, la extrapolación de los resultados de un modelo porcino a la práctica clínica en humanos debe considerarse con prudencia. Otra limitación se relaciona con la técnica de bloqueo realizada en nuestro estudio, mediante punción única, inyectando todo el volumen en el mismo punto. Típicamente en la práctica clínica habitual en humanos se realizan recolocaciones sucesivas de la punta de la aguja para así favorecer una mayor difusión craneal del anestésico local hasta espacios intercostales superiores⁸. Desconocemos si la realización de la técnica con movilización de la aguja hubiera resultado en una mayor extensión del bloqueo. Finalmente, también ignoramos si existen diferencias relevantes en cuanto a la difusión de un volumen de contraste radiológico versus un volumen idéntico de anestésico local, aunque consideramos que estas diferencias,

si existiesen, deberían no ser relevantes por la naturaleza hidrosoluble del contraste empleado. Por otro lado, la solución inyectada es idéntica en ambos hemitórax, por lo que la diferencia observada entre la difusión en los dos lados muestra su dependencia en el diferente volumen inyectado y no en la naturaleza del mismo.

Conclusiones

Asumiendo las limitaciones inherentes de la investigación animal, los resultados de nuestro estudio muestran una correlación estadísticamente significativa entre el volumen inyectado y la extensión del contraste, pero sin guardar una relación 1:1. Duplicar el volumen solo ha supuesto un incremento del 31% de los segmentos bloqueados. Trasladar estos hallazgos a la práctica clínica tendría importantes repercusiones, pues nos permitiría alcanzar los mismos resultados con volúmenes menores de anestésico local, lo que aportaría mayor seguridad en la práctica de estos bloqueos al disminuir el riesgo de toxicidad.

Financiación

Este estudio ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III, convocatoria 2015.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con los contenidos del presente manuscrito.

Bibliografía

- Woodworth GE, Ivie RMJ, Nelson SM, Walker CM, Maniker RB. Perioperative breast analgesia. A qualitative review of anatomy of regional techniques. *Reg Anesth Pain Med*. 2017;42:609-31.
- Blanco R. The «Pecs block»: a novel technique for providing analgesia after breast surgery. *Anaesthesia*. 2011;66:847-8.
- Blanco R, Fajardo M, Parras Maldonado T. Ultrasound description of Pecs II (modified Pecs II): a novel approach to breast surgery. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2012;59:470-5.
- Bashandy GH, Abbas DH. Pectoral nerves I and II blocks in multimodal analgesia for breast cancer surgery: a randomized clinical trial. *Reg Anesth Pain Med*. 2015;40:68-74.
- Elderen HMS. Ultrasound guided pectoral nerve blockade versus thoracic spinal blockade for conservative breast surgery in cancer breast: a randomized controlled trial. *Eg J Anaesth*. 2016;32:29-35.

6. Othman AH, El-Rahman AM, El Sherif F. Efficacy and safety of ketamine added to local anesthetic in modified pectoral block for management of postoperative pain in patients undergoing modified radical mastectomy. *Pain Physician*. 2016;19:485-94.
7. Fajardo Pérez M, García Miguel FJ, López Álvarez S, Diéguez García P, Alfaro de la Torre P. Bloqueo de las ramas cutáneas laterales y anteriores de los nervios intercostales para analgesia de mama. *Cir May Amb*. 2012;17:95-104.
8. Fajardo M, López S, Diéguez P, Alfaro de la Torre P. Nuevo abordaje de las ramas de los nervios intercostales a nivel de la línea media axilar. *Cir May Amb*. 2013;18:4-7.
9. Diéguez García P, Fajardo Pérez M, López Álvarez S, Alfaro de la Torre P, Pensado Castilleiras P. Abordaje guiado por ultrasonidos de los nervios intercostales en la línea medio axilar para cirugía de mama no reconstructiva y de la axila. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2013;60:365-70.
10. Blanco R, Parras T, McDonnell JG, Prats-Galino A. Serratus plane block: a novel ultrasound-guided thoracic wall nerve block. *Anaesthesia*. 2013;68:1107-13.
11. Forero M, Rajarathnam M, Adhikary S, Chin KJ. Erector spinae plane (ESP) block in the management of post thoracotomy pain syndrome: A case series. *Scand J Pain*. 2017;17:325-9.
12. Elsharawy H, Saitullah T, Kolli S, Drake R. Rhomboid intercostal block. *Anesthesia*. 2016;71:856-7.
13. Alfaro de la Torre P, Diéguez García P, López Álvarez S, García Miguel FJ, Fajardo Pérez M. A novel ultrasound-guided block: a promising alternative for breast analgesia. *Anesthet Surg J*. 2014;34:198-200.
14. Fernández-Martín MT, López Álvarez S, Mozo Herrera G, Platero Burgos JJ. Bloqueo fascial ecoguiado de las ramas cutáneas de los nervios intercostales: una buena alternativa analgésica para la cirugía abierta de vesícula biliar. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2015;62:580-4.
15. Pérez Herrero MA, López Álvarez S, Fadrique Fuentes A, Manzano Lorence F, Bartolomé C, González de Zárate J. Calidad de la recuperación posquirúrgica tras cirugía de mama. Anestesia general combinada con bloqueo paravertebral versus bloqueo del espacio serrato-intercostal. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2016;63:564-71.
16. Alfaro de la Torre P, Fajardo Pérez M. Thoracic paravertebral block and its effects on chronic pain and health-related quality of life after modified radical mastectomy. *Reg Anesth Pain Med*. 2015;40:177-8.
17. Wahba SS, Kamal SM. Thoracic paravertebral block versus pectoral nerve block for analgesia after breast surgery. *Eg J Anaesth*. 2014;30:129-35.
18. Holmstrom A, Akeson J. Cerebral blood flow at 0.5 and 1.0 minimal alveolar concentrations of desflurane or sevoflurane compared with isoflurane in normoventilated pigs. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2003;15:90-7.
19. Daga V, Narayanan MK, Dedhia JD, Gaur P, Crick H, Gaur A. Cadaveric feasibility study on the use of ultrasound contrast to assess spread of injectate in the serratus anterior muscle plane. *Saudi J Anaesth*. 2016;10:198-201.
20. Mayes J, Davison E, Panahi P, Patten D, Eljelani F, Womack J, et al. An anatomical evaluation of the serratus anterior plane block. *Anaesthesia*. 2016;71:1064-9.
21. Alfaro de la Torre P, Jones JW Jr, Álvarez SL, García PD, Miguel FJG, Rubio BM, et al. Axillary local anesthetic spread after the thoracic interfascial ultrasound block: a cadaveric and radiological evaluation. *Rev Bras Anestesiol*. 2017;67:555-64.